



JO ANN EURELL | BRIAN L. FRAPPIER

HISTOLOGIA VETERINÁRIA

de Dellmann

6ª edição

Histologia veterinária de Dellmann

A black and white microscopic image of tissue, likely showing glandular structures with many small, rounded cells and some larger, more complex structures.

Histologia veterinária de Dellmann

SEXTA EDIÇÃO

JO ANN EURELL

*Department of Veterinary Biosciences
University of Illinois
Urbana, Illinois*

BRIAN L. FRAPPIER

*Department of Biomedical Sciences
University of Missouri – Columbia
Columbia, Missouri*



Título do original em inglês: *Textbook of Veterinary Histology – 6th ed.*
Copyright © 2006 by Blackwell Publishing. Todos os direitos reservados.
Publicado mediante acordo com a Blackwell Publishing Limited.
A Editora Manole é responsável pela tradução desta obra.

Este livro contempla as regras do Acordo Ortográfico da Língua Portuguesa de 1990,
que entrou em vigor no Brasil.

Tradução: Fernando Gomes do Nascimento

Médico-veterinário pela Universidade Federal Fluminense – RJ
Mestre em Patologia Experimental pelo Departamento de Patologia Clínica do
Hospital Universitário Antônio Pedro (Universidade Federal Fluminense), experiência prática
no Departamento de Histologia e Embriologia da Faculdade de Medicina da Universidade
de São Paulo, *campus* Ribeirão Preto

Revisão: Depto. editorial da Editora Manole

Diagramação: Acqua Estúdio Gráfico

Capa: Depto. de arte da Editora Manole

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
(Câmara Brasileira do Livro, SP, Brasil)

Eurell, Jo Ann
Histologia veterinária de Dellmann / Jo Ann
Eurell, Brian L. Frappier ; [traduzido por Fernando
Gomes do Nascimento]. – 6. ed. – Barueri, SP : Manole, 2012.

Título original: Textbook of veterinary
histology

ISBN 978-85-204-3015-6

1. Histologia veterinária I. Frappier, Brian L.

II. Título
10-12639

CDD-636.0891018

Índices para catálogo sistemático:
1. Histologia veterinária 636.0891018

Nenhuma parte deste livro poderá ser reproduzida, por qualquer processo, sem a per-
missão expressa dos editores.

É proibida a reprodução por xerox.

A Editora Manole é filiada à ABDR – Associação Brasileira de Direitos Reprográficos.

Edição brasileira – 2012

Direitos em língua portuguesa adquiridos pela:

Editora Manole Ltda.

Av. Ceci, 672 – Tamboré

06460-120 – Barueri – SP – Brasil

Tel.: (11) 4196-6000

Fax: (11) 4196-6021

www.manole.com.br

info@manole.com.br

Impresso no Brasil

Printed in Brazil



Dedicado a H.-Dieter Dellmann, Médico Veterinário.



Prefácio

A publicação da sexta edição de *Histologia veterinária de Dellmann* marca o 30º ano desde que H.-Dieter Dellmann e Esther M. Brown levaram pela primeira vez este livro a estudantes de Veterinária, professores de Histologia e outros profissionais da área biológica, em 1976. O dr. Dellmann deu continuidade a este livro ao longo de cinco edições em língua inglesa. O manual também foi reimpresso em edições em espanhol, japonês, italiano, indonésio, português e coreano, para estudantes de Medicina Veterinária de todo o mundo. Como homenagem ao dr. Dellmann e reconhecimento à sua dedicação e contribuição à histologia veterinária, incluímos seu nome no título desta edição.

Desde seu início, este manual foi concebido como instrumento de ensino para estudantes de veterinária, e não para pós-graduandos ou histologistas de outras especialidades. Tentamos dar continuidade a essa tradição. O texto e as imagens para esta edição foram atualizados com as mais recentes informações disponíveis na época da publicação.

Com a aposentadoria do dr. Dellmann, J. A. Eurell e B. Frappier assumiram o papel de editores. Gostaríamos de agradecer aos colaboradores da quinta edição que não participaram da atual: A. Deldar, H.-Dieter Dellmann, G. Flottorp, I. Foss e C. Henrikson. Também queremos agradecer a D. Biechler pelas ilustrações da edição anterior. Os novos colaboradores para a sexta edição são: O. M. Andrisani, A. Beitz, M. Bergmann, E. J. Ehrhart, R. Hamor, R. Hullinger, L.-I. Larsson, J. Messick,

J. Plendl, C. Plopper e J. Verlander. M. Chansky criou várias novas ilustrações para esta edição. Este projeto não seria possível sem a colaboração e experiência desses especialistas.

Na Universidade de Illinois, Jo Ann Eurell quer deixar registrado seu agradecimento a Joan Thompson pelo excelente auxílio com a histologia técnica e ao dr. Thomas E. Eurell como fonte constante de inspiração e incentivo. Na Universidade de Missouri, Brian Frappier quer demonstrar sua gratidão a Howard A. Wilson pelos anos de aconselhamento especializado, assistência técnica e atenção aos detalhes.

Esta edição do manual vem acompanhada por muitas imagens fornecidas pelos autores dos capítulos. Além disso, a família de W. E. Haensly doou generosamente muitas imagens de sua enorme coleção. O dr. Haensly foi um dedicado histologista veterinário, mentor e amigo, e é uma honra apresentar seu trabalho em benefício dos estudantes de veterinária ao longo dos anos vindouros. Agradecemos sua esposa, Patricia, e sua família por sua generosidade.

Jo Ann Eurell
Urbana, Illinois

Brian Frappier
Columbia, Missouri



Colaboradores

Donald R. Adams, Ph.D.

University Professor Emeritus
Department of Biomedical Sciences
Iowa State University
College of Veterinary Medicine
Ames, Iowa

Ourania M. Andrisani, Ph.D.

Professor
Department of Basic Medical Sciences
School of Veterinary Medicine
Purdue University
West Lafayette, Indiana

Alvin Beitz, Ph.D.

Department of Veterinary and Biomedical Sciences
College of Veterinary Medicine
University of Minnesota
St. Paul, Minnesota

Martin Bergmann, Dr. med. vet.

Professor
Institute of Veterinary Anatomy, Histology and
Embryology
Justus-Liebig-University
Giessen, Germany

Vibeke Dantzer, DVM, Dr. vet. sci.

Associate Professor
Department of Basic Animal and Veterinary Sciences
Royal Veterinary and Agricultural University
Copenhagen, Denmark

E. J. Ehrhart, DVM, Ph.D.

Associate Professor
Colorado State University
College of Veterinary Medicine and Biomedical Sciences
Department of Microbiology, Immunology, and Pathology
Fort Collins, Colorado

Jo Ann Eurell, DVM, Ph.D.

Associate Professor of Morphology
Department of Veterinary Biosciences
College of Veterinary Medicine
University of Illinois
Urbana, Illinois

Thomas F. Fletcher, DVM, Ph.D.

Department of Veterinary and Biomedical Sciences
College of Veterinary Medicine
University of Minnesota
St. Paul, Minnesota

Brian L. Frappier, DVM, Ph.D.

Clinical Associate Professor
Department of Biomedical Sciences
College of Veterinary Medicine
University of Missouri – Columbia
Columbia, Missouri

Ralph E. Hamor, DVM

Clinical Associate Professor
Department of Veterinary Clinical Medicine
College of Veterinary Medicine
University of Illinois
Urbana, Illinois

Ronald L. Hullinger, DVM, Ph.D.

Professor
Department of Basic Medical Sciences
School of Veterinary Medicine
Purdue University
West Lafayette, Indiana

Thor Landsverk, Dr. med. vet.

Professor
Department of Basic Sciences and Aquatic Medicine
Norwegian School of Veterinary Science
Oslo, Norway

Lars-Inge Larsson, D. Sc.

Professor
Division of Cell Biology
Department of Anatomy and Physiology
The Royal Veterinary and Agricultural University
Frederiksberg, Denmark

Rudolf Leiser, Dr. med. vet., Dr. h.c.

Professor
Institute of Veterinary Anatomy, Histology,
and Embryology
Justus-Liebig-University
Giessen, Germany

Joanne B. Messick, DVM, Ph.D.

Associate Professor
Population Medicine and Diagnostic Sciences
College of Veterinary Medicine
Cornell University
Ithaca, New York

Nancy A. Monteiro-Riviere, Ph.D.

Professor of Investigative Dermatology
and Toxicology
Center for Chemical Toxicology and Research
Pharmacokinetics
Department of Clinical Sciences
College of Veterinary Medicine
North Carolina State University
Raleigh, North Carolina

Johanna Plendl, Dr. med. vet.

Professor of Veterinary Anatomy
Institute for Veterinary Anatomy
Free University of Berlin
Berlin, Germany

Charles G. Plopper, DVM, Ph.D.

Professor and Chair
Department of Anatomy, Physiology, and Cell Biology
School of Veterinary Medicine
University of California, Davis
Davis, California

Charles McLean Press, BSc (Vet.), BVSc, Ph.D.

Professor
Department of Basic Sciences and Aquatic Medicine
Norwegian School of Veterinary Science
Oslo, Norway

Jānis Priedkalns, BVSc, MA, Ph.D.

Emeritus Elder Professor of Anatomy and Histology
Faculty of Medicine
University of Adelaide
Adelaide, South Australia
Professor
Faculty of Medicina
University of Latvia
Riga, Latvia

David C. Van Sickle, DVM, Ph.D.

Professor Emeritus
Department of Basic Medical Sciences
School of Veterinary Medicine
Purdue University
West Lafayette, Indiana

Jill W. Verlander, DVM

Director
Electron Microscopy Core Facility
College of Medicine
University of Florida
Gainesville, Florida

Karl-Heinz Wrobel, Dr. med. vet., Dr. rer. nat.

Professor
Institute of Anatomy
University of Regensburg
Regensburg, Germany



Sumário

- | | | | |
|----|---|-----|--|
| 1 | Citologia | 1 | |
| | Lars-Inge Larsson | | |
| 2 | Epitélio | 17 | |
| | Brian L. Frappier | | |
| 3 | Tecidos conjuntivos e de sustentação | 31 | |
| | Jo Ann Eurell | | |
| | David C. Van Sickle | | |
| 4 | Sangue e medula óssea | 61 | |
| | Joanne Messick | | |
| 5 | Músculo | 79 | |
| | Jo Ann Eurell | | |
| 6 | Tecido nervoso | 91 | |
| | Alvin J. Beitz | | |
| | Thomas F. Fletcher | | |
| 7 | Sistema cardiovascular | 117 | |
| | Johanna Plendl | | |
| 8 | Sistema imunológico | 134 | |
| | Charles McL. Press | | |
| | Thor Landsverk | | |
| 9 | Sistema respiratório | 153 | |
| | Charles G. Plopper | | |
| | Donald R. Adams | | |
| 10 | Sistema digestivo | 170 | |
| | Brian L. Frappier | | |
| 11 | Sistema urinário | 212 | |
| | Jill W. Verlander | | |
| 12 | Sistema reprodutivo do macho | 233 | |
| | Karl-Heinz Wrobel | | |
| | Martin Bergmann | | |
| 13 | Sistema reprodutivo da fêmea | 256 | |
| | Jānis Priedkalns | | |
| | Rudolf Leiser | | |
| 14 | Placentação | 279 | |
| | Vibeke Dantzer | | |
| | Rudolf Leiser | | |
| 15 | Sistema endócrino | 298 | |
| | Ronald L. Hullinger | | |
| | Ourania M. Andrisani | | |
| 16 | Tegumento | 320 | |
| | Nancy A. Monteiro-Riviere | | |
| 17 | Olho | 350 | |
| | Ralph E. Hamor | | |
| | E. J. Ehrhart | | |
| 18 | Ouvido | 364 | |
| | Jo Ann Eurell | | |
| | Índice remissivo | 377 | |

Citologia

LARS-INGE LARSSON

Visão geral

Membrana celular

Núcleo

Invólucro nuclear

Nucleoplasma

Nucléolos

Citosol

Organelas

Retículo endoplasmático rugoso e liso e ribossomos

Complexo de Golgi e transporte vesicular

Mitocôndrias

Peroxisomos

Citoesqueleto

Microtúbulos

Microfilamentos

Filamentos intermediários

Inclusões

Modificações da superfície celular

Ciclo celular, divisão celular e apoptose

Das células aos tecidos

Junções intercelulares

Comunicação celular

VISÃO GERAL

A célula é a menor unidade de um organismo vivo, e toda matéria viva (**protoplasma**) se compõe de células. Elas possuem as propriedades exclusivas de replicação e criação de energia a partir de uma matéria inanimada, que são qualidades que caracterizam a vida. Muitas criaturas vivas são unicelulares (i. e., formadas por uma única célula), mas organismos superiores são constituídos de uma enorme quantidade de células especializadas em diferentes funções, por exemplo, absorção, digestão e excreção.

Em células **procarióticas** primitivas, como as bactérias, a organização das diversas moléculas necessárias para os processos vitais é muito simples. Por outro lado, em organismos **eucarióticos**, o material genético é organizado em um núcleo (cáron); muitos outros processos ficaram restringidos a **organelas** delimitadas por membrana. Essa **compartimentação** impede a combinação desordenada de diferentes vias bioquímicas, o que possibilita a realização de funções mais sofisticadas. A compartimentação também permite que as células aumentem de tamanho ao levar de maneira ordenada as moléculas delimitadas por membrana a seus respectivos destinos. Assim, as bactérias medem apenas 1 a 5 μm , enquanto a maioria das células eucarióticas mede 5 a 50 μm .

Portanto, a estrutura e a função das células eucarióticas dependem das membranas e das estruturas envoltas por membrana. A própria célula é delimitada pela **membrana celular**. O **citoplasma** consiste em organelas, inclusões e componentes do citoesqueleto envoltos em um líquido semiviscoso, o **citossol** (Fig. 1.1). O estudo dos componentes estruturais da célula é denominado **citologia**, enquanto o estudo da integração de células para a formação de tecidos e órgãos é conhecido como **histologia**. Essa integração envolve três componentes: as próprias células, a **matriz extracelular** (MEC) e os **líquidos tissulares**. Os componentes da MEC são sintetizados por células e estão presentes em diferentes proporções em tecidos distintos. Os líquidos tissulares transportam nutrientes, hormônios, gases e resíduos inúteis para dentro e para fora da célula.

Muitas partes da célula podem ser estudadas pelo microscópio óptico, que permite a resolução máxima das estruturas em até 0,2 μm de diâmetro em ampliações de até 1.000 a 1.500 vezes. Entretanto, muitas estruturas celulares são menores e, para estudá-las, é necessário o uso do microscópio eletrônico, que oferece uma resolução melhor (até 0,1 nm) e ampliações maiores (até $\times 400.000$).

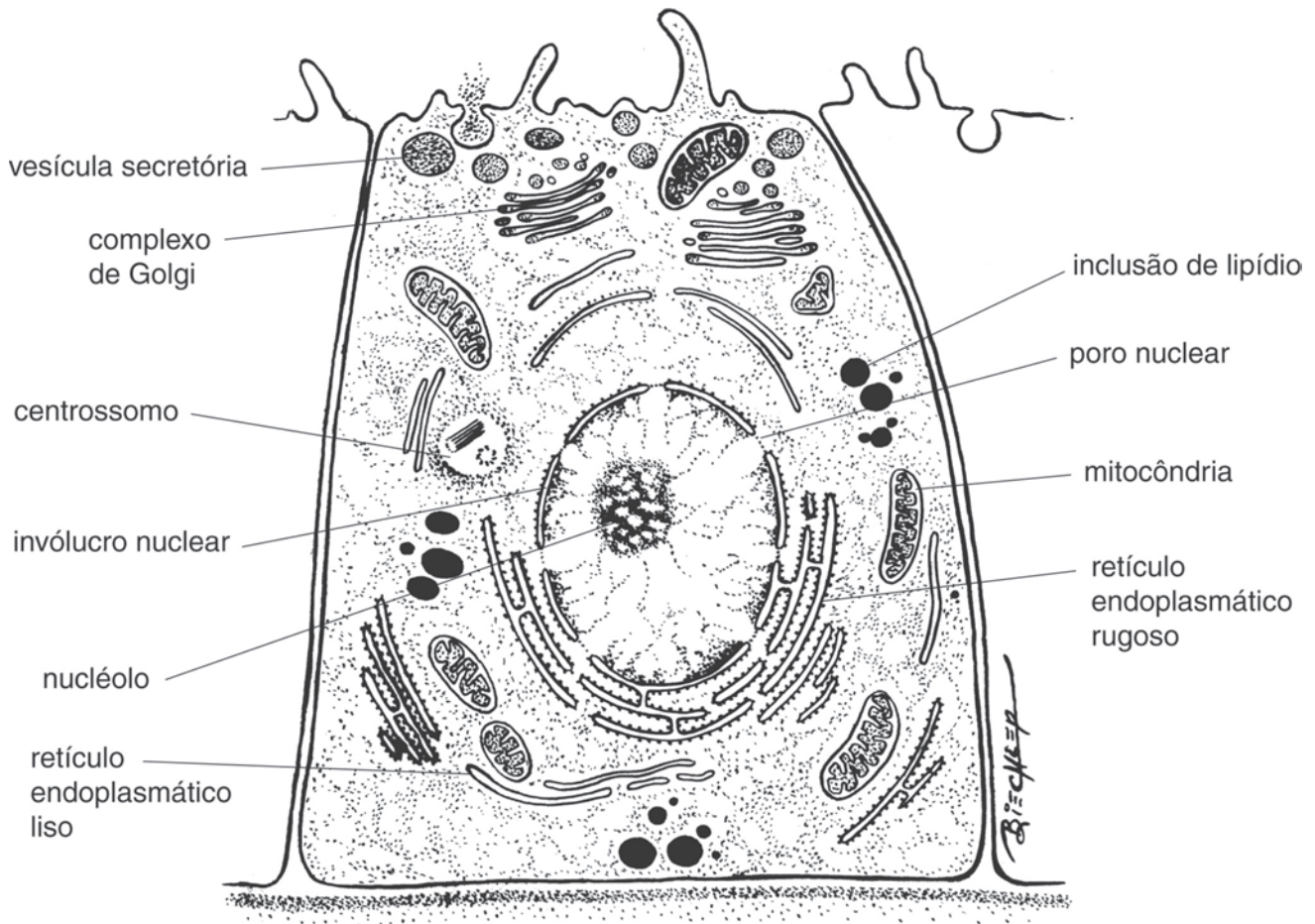


FIGURA 1.1 Ilustração esquemática da organização geral de uma célula.

Na maioria dos casos, é necessário corar as células e os tecidos para aumentar o seu contraste no microscópio óptico ou eletrônico. Um corante comum na microscopia óptica é uma combinação de corantes, hematoxilina e eosina, que cora o núcleo em azul e o citoplasma em rosa. Quando grupos moleculares negativos se ligam a corantes positivamente carregados (básicos) (p. ex., derivados da hematoxilina), as estruturas coradas são denominadas **basofílicas**. Por outro lado, os componentes básicos (hemoglobina nos eritrócitos maduros) atraem corantes positivamente carregados (ácidos), como a eosina, e são chamados **acidófilos**. Íons de metais pesados que absorvem elétrons são utilizados como corantes na microscopia eletrônica. Esses corantes apresentam pouca especificidade química, mas possibilitam o contraste das estruturas celulares. Por sua vez, a histoquímica permite localizar moléculas específicas com o uso de anticorpos com marcadores, que podem ser detectados pelos microscópios óptico e eletrônico (imunoistoquímica). Os anticorpos com frequência são marcados com corantes fluorescentes, podendo ser observados em microscópios de fluorescência especiais. A histoquímica enzimática faz uso de substratos enzimáticos que geram produtos de reação coloridos ou elétron-densos, os quais se precipitam no local da atividade enzimática. O estudo das células vivas exige o uso de métodos ópticos especiais (microscopia de contraste de fase ou de contraste por interferência), que pro-

movem contraste a diferentes componentes celulares. Além disso, células vivas podem ser coradas com corantes vitais, que possibilitam acompanhar as proteínas fluorescentes expressadas por células vivas geneticamente modificadas.

MEMBRANA CELULAR

A **membrana celular** (plasmalema) envolve a célula e forma a área de contato com o ambiente circunjacente. O meio interno da célula deve permanecer constante, de forma que a membrana celular participe do transporte ativo e passivo de íons, água, oxigênio, dióxido de carbono, nutrientes e produtos secretórios e excretórios. A membrana celular também participa da fixação da célula às estruturas circunjacentes e de eventos de sinalização e reconhecimento. Às vezes, essa estrutura é denominada **membrana unitária**, que se refere à teoria na qual todas as membranas biológicas compartilham a mesma estrutura.

A membrana celular tem espessura de 8 a 10 nm, apresentando uma estrutura caracteristicamente trilaminar nas micrografias eletrônicas (Fig. 1.2). A estrutura trilaminar consiste em uma lâmina externa e interna elétron-densa, separada por uma camada

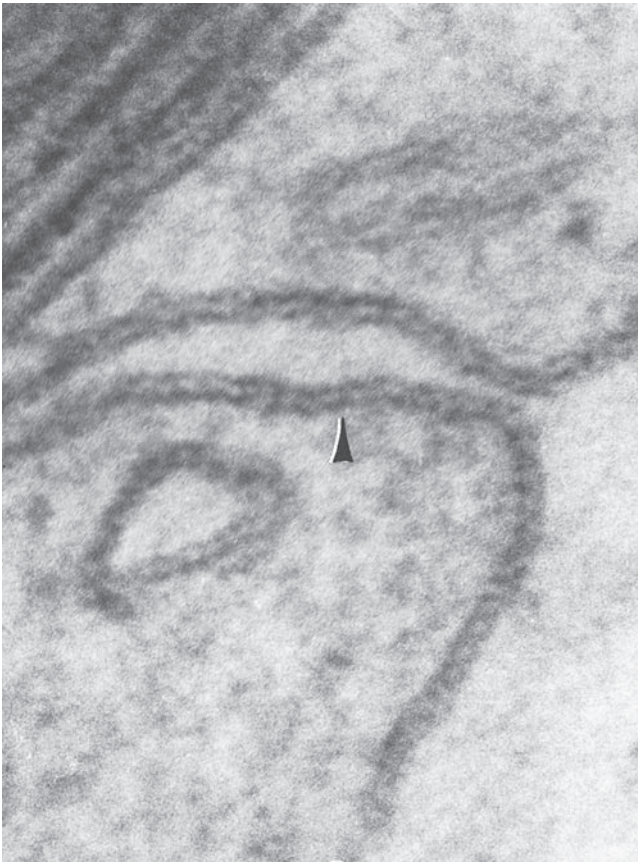


FIGURA 1.2 Membrana plasmática trilaminar (ponta de seta) de um neurolemócito ($\times 415.000$).

elétron-lucente. Em termos bioquímicos, a membrana celular é composta de **fosfolipídios**, que possuem uma cabeça hidrofílica e caudas hidrofóbicas. Os fosfolipídios formam uma bicamada na membrana, com caudas hidrofóbicas voltadas umas para as outras. Assim, as cabeças hidrofílicas da camada externa encontram-se voltadas para o exterior da célula, enquanto as cabeças da camada interna estão voltadas para o citosol (Fig. 1.3). Essa disposição dos fosfolipídios foi correlacionada à estrutura trilaminar, de forma que as cabeças polares e as proteínas associadas que compõem as

lâminas densas e as caudas hidrofóbicas formam a camada elétron-lucente. A bicamada também contém outros lipídios, como colesterol e glicolipídios com carboidratos.

As proteínas associadas à membrana celular podem estar localizadas na bicamada fosfolipídica (**proteínas integrais**) ou na sua superfície interna ou externa (**proteínas periféricas**). As **proteínas transmembranas** são proteínas integrais que abrangem toda a espessura da bicamada lipídica. As proteínas transmembranas criam um mosaico fluido que pode se difundir lateralmente na bicamada lipídica. A difusão proteica fica restringida pelos componentes do citoesqueleto, junções celulares e subestruturas de membrana peculiares, conhecidas como **rafts lipídicos**. Os **rafts** lipídicos contêm concentrações elevadas de colesterol e esfingolipídios, que diminuem a fluidez da bicamada lipídica. Alguns **rafts** contêm proteínas chamadas caveolinas, que reorganizam a membrana em invaginações piriformes conhecidas como **cavéolas**. Acredita-se que essas invaginações participem dos eventos de sinalização e da captação celular de certas proteínas, como a albumina.

Algumas proteínas integrais de membrana se ligam a oligossacarídeos, formando glicoproteínas, enquanto outras se ligam a polissacarídeos maiores (glicosaminoglicanos), formando proteoglicanos. Tanto os oligossacarídeos quanto os glicosaminoglicanos estão presentes na parte externa da membrana celular. Juntamente com a porção de carboidrato dos glicolipídios, elas formam o revestimento celular externo rico em carboidratos, o **glicocálice**, que está envolvido em muitas funções importantes relacionadas ao reconhecimento celular, sinalização e proteção mecânica. Antígenos do grupo sanguíneo fazem parte do glicocálice das células sanguíneas. O glicocálice pode ser demonstrado por uma coloração histoquímica, utilizando o método ácido periódico de Schiff ou lecitinas marcadas, que são proteínas que se ligam a estruturas de carboidratos específicos. A membrana celular é assimétrica em relação às proteínas da membrana, glicocálice e fosfolipídios.

Algumas **proteínas transmembranas** estão envolvidas em interações entre células ou entre célula e matriz, enquanto outras formam transportadores ou canais que conduzem substâncias como íons e glicose por meio da membrana. Outras proteínas transmembranas formam **receptores** que transmitem sinais do exterior da célula para o seu interior. Certos hormônios, como os esteroides, podem atravessar o plasmalema e se ligar diretamente a

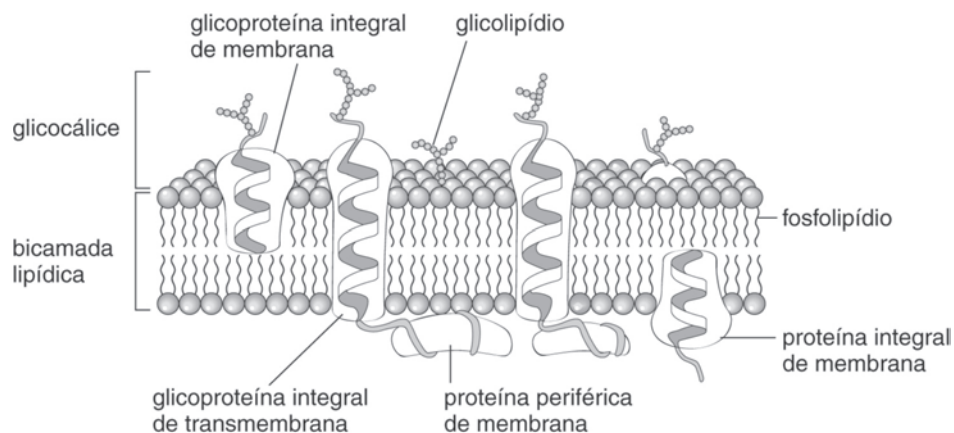


FIGURA 1.3 Ilustração esquemática da organização da membrana celular.

receptores intracelulares. Em sua maioria, os hormônios, fatores de crescimento e neurotransmissores são demasiadamente grandes ou hidrofílicos para passar pela membrana celular, utilizando proteínas transmembranas como receptores. A ligação à região extracelular de tais receptores evoca a ativação intracelular dos chamados **segundos mensageiros**, como o monofosfato cíclico de adenosina (cAMP). Os segundos mensageiros são moléculas intracelulares que transmitem a mensagem extracelular para o interior da célula.

NÚCLEO

A forma, estrutura e posição do núcleo variam consideravelmente entre os tipos celulares, e são características úteis para a identificação da célula. Os linfócitos, por exemplo, contêm um núcleo redondo, enquanto os granulócitos possuem um núcleo lobulado. Em muitos tipos celulares, o **núcleo** está localizado na posição central, mas encontra-se deslocado para a periferia em outros (p. ex., adipócitos e células musculares esqueléticas). A maior parte das células possui apenas um núcleo, mas algumas, como os osteoclastos, possuem vários núcleos. As células multinucleadas podem se originar tanto da fusão de células mononucleadas quanto da divisão incompleta. Eritrócitos maduros de mamíferos não possuem núcleo.

Invólucro nuclear

O núcleo é envolto por um **invólucro nuclear**, o qual contém poros nucleares que controlam o fluxo de materiais entre o núcleo e o citoplasma. O invólucro nuclear é formado por duas membranas unitárias concêntricas, separadas por um espaço estreito (25 a 70 nm) (Fig. 1.4). Frequentemente, a membrana externa encontra-se salpicada com ribossomos, podendo continuar no retículo endoplasmático rugoso. No interior da membrana interna, encontra-se a **lâmina nuclear**. Trata-se de uma bainha fibrosa composta de filamentos intermediários especializados denominados **lamíninas**, que fornecem resistência mecânica ao núcleo. Em intervalos, **poros nucleares** circulares interrompem o invólucro nuclear. Os materiais atravessam esses poros de uma maneira que é rigida-

mente controlada pelas proteínas do complexo dos poros nucleares. Dessa forma, a síntese de proteínas se restringe ao citoplasma, permitindo que o núcleo processe e refine os ácidos ribonucleicos (RNAs) mensageiros, sem colocar em risco sua translação até proteínas durante o processamento. Esse refinamento não ocorre em procariotas, proporcionando aos organismos eucarióticos a possibilidade de explorar o genoma de modo mais complexo (p. ex., por meio da união alternativa de RNAs mensageiros primários).

Nucleoplasma

A **cromatina** se refere ao ácido desoxirribonucleico (DNA) complexado com proteínas, entre as quais as **histonas** básicas formam a parte mais importante em termos quantitativos e estão envolvidas na compactação da cromatina. Proteínas não histonas se referem a proteínas que também participam da compactação e proteção da cromatina ou da regulação da duplicação, transcrição e reparo do DNA.

Em amostras coradas com hematoxilina ou outros corantes básicos, o núcleo possui áreas de coloração intensa conhecidas como **heterocromatina**. A heterocromatina, que consiste em DNA condensado, em geral ocorre na periferia do núcleo, aderida à lâmina nuclear. Além disso, o núcleo contém **eucromatina** levemente corada, representando um DNA não enovelado que é acessível para a transcrição em RNA. Em termos ultraestruturais, a heterocromatina tem um aspecto de massa granular elétron-densa, ao passo que a eucromatina é elétron-lucente (Fig. 1.4). A proporção heterocromatina/eucromatina varia entre as células e com frequência constitui um aspecto identificador.

A cromatina encontra-se compactada pelo enovelamento em vários níveis de organização. A unidade básica é o **nucleossomo**, que é formado por pelo menos 200 pares de bases de DNA de filamento duplo complexado com várias histonas. O número de pares de bases envolvidos varia conforme a espécie. Os nucleossomos são separados por sequências mais curtas (cerca de 50 pares de bases) de DNA de filamento duplo. Mesmo durante a transcrição, a eucromatina se compõe de nucleossomos e de filamentos internucleossômicos, enquanto a heterocromatina inativa em

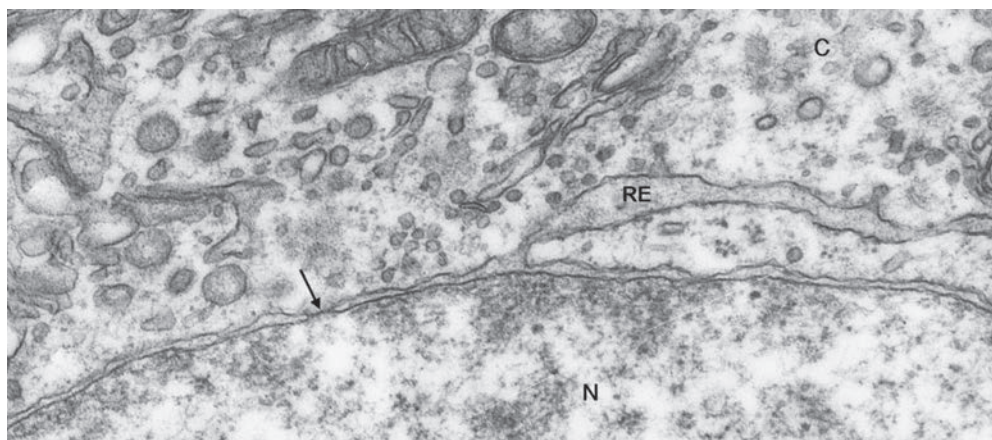


FIGURA 1.4 Parte do núcleo (N), com heterocromatina elétron-densa e eucromatina elétron-lucente, e o citoplasma (C) de uma célula glial neuro-hipofisária. O invólucro nuclear é perfurado por poros (seta). O espaço perinuclear entre as membranas nucleares interna e externa continua em uma cisterna do retículo endoplasmático (RE) (x 67.000).

termos transcricionais fica mais enovelada. A heterocromatina se caracteriza por **fibras de cromatina** de 30 nm, que consistem em espirais de nucleossomos enovelados. Com a mitose ou meiose, o enovelamento e a estruturação da cromatina são mais elaborados, resultando em cromossomos identificáveis.

Em todas as células de uma fêmea, um dos dois cromossomos X fica permanentemente inativado, não participando da transcrição. O cromossomo X inativo pode ser identificado nas células epiteliais da cavidade oral, na forma de um grânulo singular chamado **cromatina sexual** (corpúsculo de Barr), que está fixado à lâmina reticular. Em neutrófilos, a cromatina sexual assume a forma de um apêndice nuclear parecido com uma baqueta de tambor (Fig. 1.5). No passado, essas estruturas eram utilizadas para teste de gênero; mas hoje há preferência pelas técnicas de hibridização *in situ* com sondas de DNA marcado que se ligam especificamente aos cromossomos X. A fórmula para a informação genética codificada no DNA é redigida com o uso de quatro letras, que representam as bases adenina (A), guanina (G), timina (T) e citosina (C). A sequência dessas bases determina a informação codificada nos genes do DNA, a qual é transmitida (i. e., transcrita) para o RNA. Hibridização se refere à sequência única de bases da sonda aplicada que se liga à sequência complementar de nucleotídeos no DNA em investigação (A se liga a T e G se liga a C); essa técnica permite um alto grau de especificidade. A sonda pode ser marcada com inúmeras substâncias, que são detectáveis tanto no microscópio eletrônico quanto no microscópio óptico. Sondas complementares a regiões cromossômicas ou genes específicos podem ser utilizadas para o diagnóstico pré-natal de doenças hereditárias (Fig. 1.6).

A **matriz nuclear** se refere ao material filamentoso restante após a digestão enzimática e a excreção do núcleo. Acredita-se que a matriz nuclear seja importante para posicionar os cromossomos no núcleo, em um padrão semelhante àquele observado durante a divisão celular mitótica.

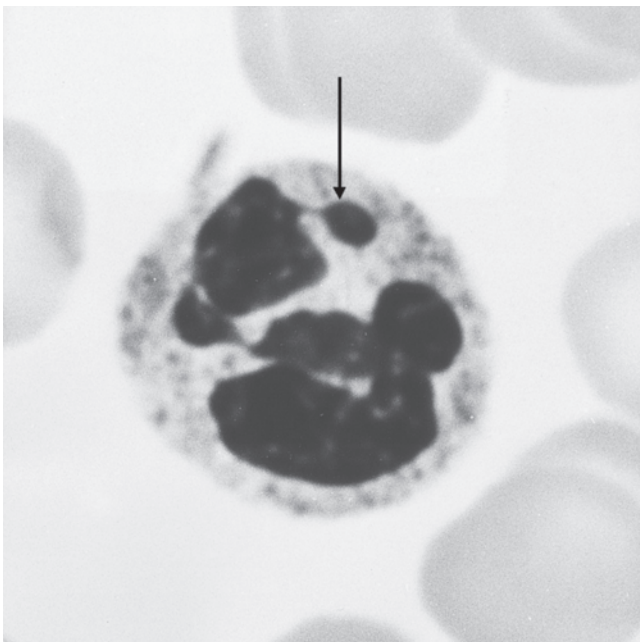


FIGURA 1.5 Cromatina sexual (seta) no núcleo de um neutrófilo ($\times 3.800$).

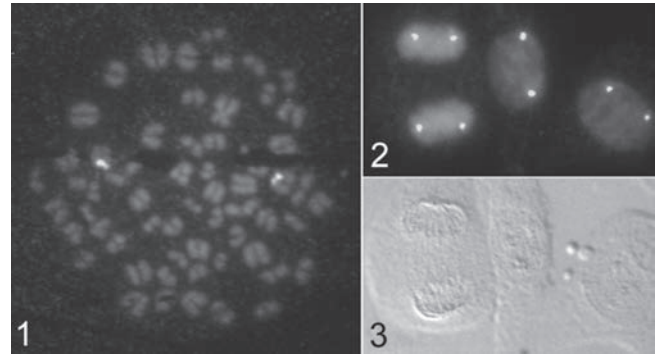


FIGURA 1.6 Par 7 de cromossomos bovinos identificado por sua intensa fluorescência (branca), com o uso de hibridização *in situ* em cromossomos em metáfase dispersos (1), em células endoteliais bovinas cultivadas, observadas em fluorescência (2) e em contraste de interferência para explicitação dos detalhes morfológicos (3). O DNA foi levemente contraincorporado por um corante com fluorescência mais fraca. Observar em 2 e 3 a presença de uma célula em divisão (anáfase; à esquerda), em que dois pares do cromossomo 7 estão em processo de divisão entre as duas células-filhas. Observar também em 2 e 3 duas células na interfase (à direita); cada uma delas contém dois pontos de fluorescência, que correspondem a duas cópias do cromossomo 7. Com essa abordagem, o número de cromossomos também pode ser facilmente determinado em células na interfase, dispensando a demorada preparação dos cromossomos em metáfase ($\times 2.000$).

Nucléolos

Os **nucléolos** são estruturas esféricas conspícuas que participam da produção de ribossomos (Fig. 1.7). Na microscopia óptica, o diâmetro dos nucléolos varia, podendo chegar a 1 μm ; comumente, são corados com corantes básicos como a hematoxilina, conforme o seu conteúdo de RNA. A quantidade de nucléolos é determinada pelo número de **regiões de organização nucleolar (RONs)** ativas, que são regiões cromossômicas responsáveis pela codificação do **RNA ribossômico (rRNA)**. Em geral, a quantidade de nucléolos é menor que a quantidade de RONs, ou porque algumas RONs encontram-se inativadas ou porque várias dessas estruturas se fundem para for-

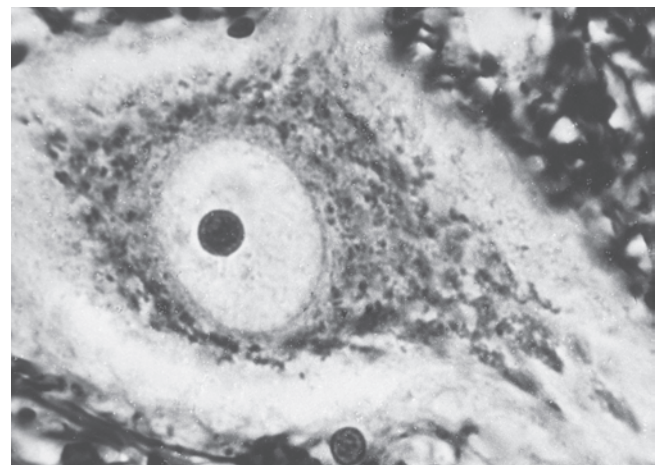


FIGURA 1.7 Neurônio motor desde a medula espinal. O núcleo eucromático contém um nucléolo distinto. O ergastoplasma (substância cromatofílica ou de Nissl) pode ser visualizado no citoplasma na forma de massas pleomórficas escuras. Cresil violeta Luxol fast blue ($\times 1.100$).

mar um nucléolo. No microscópio eletrônico, os nucléolos apresentam áreas de densidade eletrônica variável. Com frequência, é possível visualizar um **componente granular**, que representa subunidades ribossômicas em maturação. Também pode-se observar **componentes fibrilares**, que representam o DNA de RON e o rRNA transcrito. Os nucléolos, assim como a cromatina nuclear, encontram-se dispersos em um fluido nuclear constituído de água, íons, nucleotídeos livres, RNA e proteína.

CITOSOL

O **citosol**, que representa cerca de metade do volume celular, contém água, íons, açúcares, aminoácidos, nucleotídeos, centenas de enzimas solúveis (p. ex., da via glicolítica), subunidades dos componentes do citoesqueleto, RNA mensageiro, RNA de transferência e muitas outras moléculas. A polimerização da actina está envolvida na regulação da viscosidade do citosol. A transição do citosol de um estado de gel para um estado mais solúvel (gel para sol) ajuda na formação de extensões (pseudópodos) envolvidas na motilidade celular.

ORGANELAS

Retículo endoplasmático rugoso e liso e ribossomos

O retículo endoplasmático (RE) forma uma rede anastomosante (interconectada) de sacos delimitados por membrana (cisternas) e túbulos. O **RE rugoso (REr)** é densamente pontilhado com ribossomos e participa da síntese de proteínas (Fig. 1.8), enquanto o **RE liso (REL)** não possui ribossomos e participa da síntese de lipídios, do sequestro de cálcio, da síntese dos hormônios esteroides e da destoxificação de agentes nocivos. As duas formas de RE estão interconectadas; o REr está conectado à membrana nuclear externa. Os ribossomos e as membranas do ER estão abaixo da resolução do microscópio óptico. No entanto, o cito-

plasma de células que sintetizam grandes quantidades de proteínas é rico em ribossomos e mRNA, sendo, portanto, intensamente basofílico. Algumas vezes, acúmulos de REr basofílico bem desenvolvido são chamados de ergastoplasma nas células pancreáticas ou substância de Nissl nos neurônios (Fig. 1.7).

O REL não possui ribossomos aderidos e não participa da síntese de proteínas. Em vez disso, o REL sintetiza lipídios de membranas celulares e hormônios esteroides. As células endócrinas das gônadas e do córtex adrenal apresentam um sistema bem desenvolvido de REL tubular (Fig. 1.9). Além disso, diversas enzimas metabolizantes de agentes farmacológicos que participam da desintoxicação de materiais nocivos e carcinogênicos estão presentes no REL. Por fim, o REL exerce funções de sequestro de cálcio em muitas células. A liberação de cálcio desse retículo pode ser promovida por diversos estímulos externos, podendo precipitar diversas ações celulares. Células musculares esqueléticas e cardíacas contêm um sistema elaborado de REL, conhecido como retículo sarcoplasmático, que sequestra íons cálcio liberados por ocasião da estimulação da contração muscular.

Os ribossomos estão ligados às membranas do REr ou estão presentes no citosol, como ribossomos livres. Cada ribossomo é formado por duas subunidades esféricas de tamanhos diferentes.

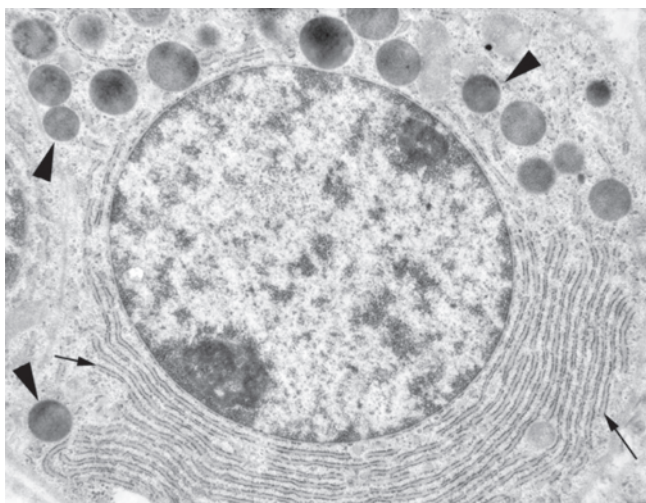


FIGURA 1.8 Micrografia eletrônica da célula zimógena pancreática, com uma quantidade abundante de cisternas de retículo endoplasmático rugoso (REr) (setas) e vários grânulos secretórios (pontas de seta) ($\times 6.600$).

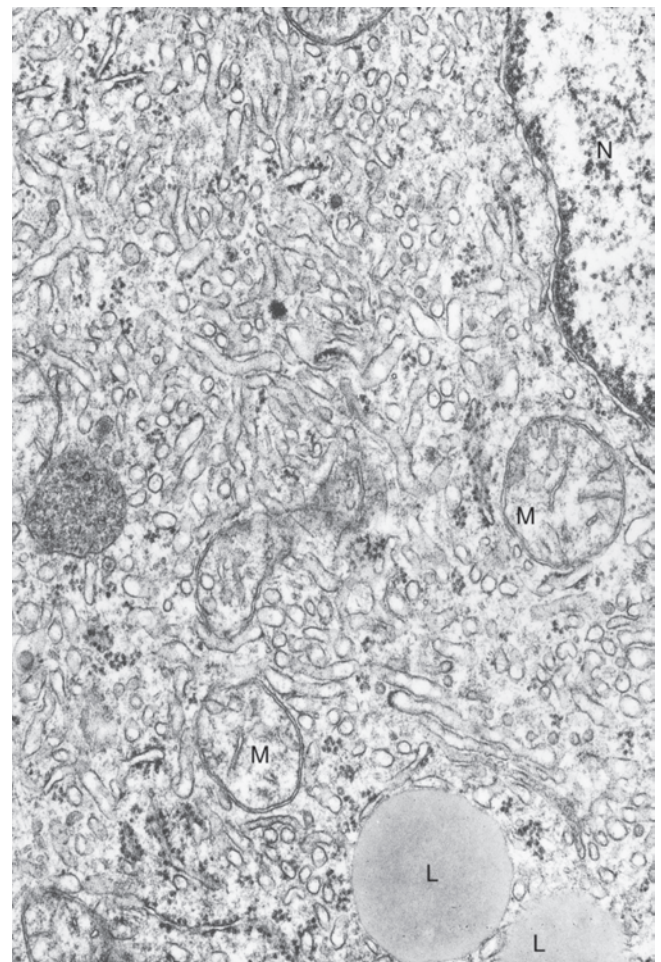


FIGURA 1.9 Célula cortical adrenal com retículo endoplasmático liso abundante, mitocôndrias (M) e gotículas de lipídio (L) ao redor do núcleo (N) ($\times 27.000$).

As subunidades contêm várias proteínas distintas, que são sintetizadas no citosol, e rRNA. Diversas proteínas do citosol ingressam no núcleo por meio de poros nucleares, reunindo-se com rRNA no nucléolo. Então, as subunidades ribossômicas retornam ao citoplasma por meio de poros nucleares. Também existem outras proteínas ribossômicas no citosol.

As proteínas são formadas mediante a transcrição de genes no núcleo, o que resulta na formação de **ácidos ribonucleicos mensageiros** (mRNAs). Os mRNAs são exportados para o citosol, onde se combinam com as subunidades ribossômicas. O mRNA pode ser simultaneamente translacionado por um grande número de ribossomos, formando desse modo um **polirribossomo** (polissomo). Com frequência, são observados inúmeros polirribossomos espalhados pelo citoplasma celular.

A sequência do nucleotídeo do mRNA depende da sequência do gene que originou sua transcrição, o qual, por sua vez, codifica as diferentes proteínas. Todos os mRNAs se ligam aos ribossomos por seu códon iniciador (AUG representando adenina, uracila e guanina), que codifica a metionina. Para cada aminoácido codificado na sequência de mRNA, existe um **RNA de transferência** (tRNA) correspondente, que transporta um aminoácido até o complexo mRNA-ribossomo. O primeiro tRNA transporta metionina até o complexo. Em seguida, o ribossomo se desloca ao longo do mRNA, até o próximo códon, e recruta o próximo tRNA correspondente. Os aminoácidos liberados dos tRNAs se unem por meio de ligações peptídicas e formam uma cadeia peptídica em processo de crescimento, que emerge do complexo mRNA-ribossomo.

Se a finalidade de uma proteína estiver relacionada à incorporação pelo lisossomo, inserção à membrana ou exportação da célula, a molécula será iniciada com uma curta sequência do **peptídeo de sinalização hidrofóbico**. O peptídeo de sinalização se liga a uma **partícula de reconhecimento de sinal** (PRS) presente no citosol. Em seguida, o complexo resultante se fixa a um **receptor de PRS** na face citosólica do REr, resultando no enfileiramento da proteína na cisterna do RE. Uma vez no interior do REr, a proteína passa por diversas modificações pós-translacionais, por exemplo, clivagem do peptídeo de sinalização, dobramento e glicosilação. As proteínas citosólicas que permanecem na célula não possuem peptídeos de sinalização e são sintetizadas por ribossomos livres (não aderidos ao REr) no citosol.

Complexo de Golgi e transporte vesicular

O **complexo de Golgi** é formado por uma série (em geral 3 a 10) de cisternas achatadas com um lado convexo ou **cis**, que comumente está voltado para o núcleo, e um lado côncavo ou **trans**, que geralmente está voltado para a periferia da célula (Fig. 1.10). No lado trans, túbulos e cisternas anastomosantes formam a **rede trans-Golgi** (RTG) (Fig. 1.11). Além disso, existem vesículas pequenas na periferia das cisternas e, com frequência, vesículas grandes ou vacúolos no lado trans (Fig. 1.10). Embora o complexo de Golgi possa ser visualizado por impregnação de prata nas preparações de microscopia óptica, é necessário uma microscopia eletrônica para delinear sua estrutura.

Proteínas transmembranosas, secretórias e lisossômicas são transferidas do REr para o complexo de Golgi. Pequenas vesículas de transporte repletas de proteínas recém-sintetizadas surgem

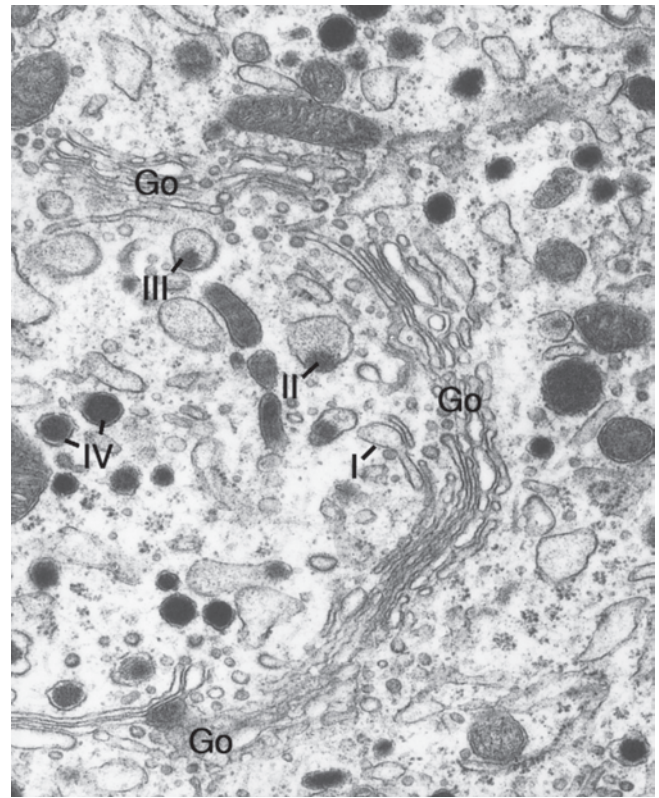


FIGURA 1.10 Micrografia eletrônica do complexo de Golgi (Go) e citoplasma circunjacente de uma célula adeno-hipofisária. À medida que os grânulos secretórios maturam, eles se afastam do lado côncavo (trans) do complexo de Golgi e seu conteúdo se torna mais elétron-denso. Na sequência de maturação das vesículas secretórias, a vesícula mais nova é a I, enquanto a vesícula mais madura é a IV ($\times 23.700$).

das cisternas do REr e se fundem com as cisternas do lado cis do complexo de Golgi (Fig. 1.11). Em seguida, a proteína das vesículas é transportada pelo complexo de Golgi na direção cis para trans. Durante esse transporte, a proteína fica concentrada e passa por modificações translacionais, como glicosilação. No lado trans, proteínas apropriadamente modificadas são selecionadas na RTG e acondicionadas em vesículas. Manose-6-fosfato com enzimas lisossômicas se liga a receptores manose-6-fosfato específicos na RTG e é embalada em vesículas que se transformarão em lisossomos primários. Ao brotar da RTG, essas vesículas são revestidas com uma proteína chamada **clatrina**.

Em glândulas digestivas especializadas e em células produtoras de hormônios, os produtos secretórios são acondicionados em vacúolos condensadores que maturam em **grânulos secretórios** (Figs. 1.11 e 1.12). Os grânulos permanecem no citoplasma até que a célula receba um sinal para secretar seu conteúdo. Esse tipo de secreção é conhecido como **secreção regulada**. Ao receber um sinal, as membranas das vesículas secretórias se fundem com a membrana celular, causando a abertura de um orifício por meio do qual o conteúdo da vesícula é expelido (secretado) por **exocitose**. Certamente, é importante que as vesículas se fundam com a membrana correta na célula; para isso, vesículas e membranas-alvo são equipadas com “placas de endereço” denominadas **SNAREs** (receptores de fixação de proteína de fusão sensível a *N*-etilmaleimida solúvel). A combinação correta dos SNAREs

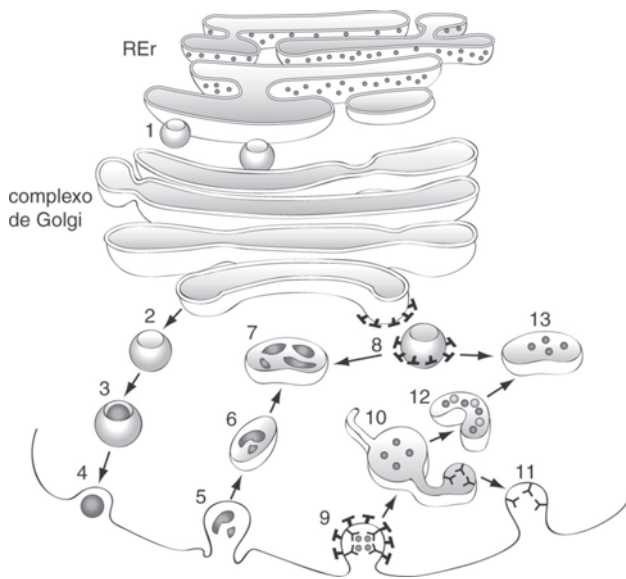


FIGURA 1.11 Ilustração esquemática do transporte de vesículas na célula. Pequenas vesículas de transferência (1) brotam do RER e se fundem com o lado cis do complexo de Golgi. Grânulos secretórios (2) são formados a partir de vesículas que brotam da rede trans-Golgi (RTG). Grânulos secretórios maduros (3) liberam seu conteúdo por meio de exocitose (4). O material particulado é conduzido ao interior celular por fagocitose (5), formando um fagossomo (6). Um lisossomo secundário (7) é formado quando o fagossomo se funde com lisossomos primários (8), derivados de vesículas revestidas por clatrina (T) originadas da RTG. Durante a endocitose mediada por receptor (9), os receptores (Y) com seus ligantes acoplados são transferidos para endossomos precoces (10). Receptores dissociados são reciclados de volta à membrana celular por exocitose (11), enquanto os ligantes são transportados por corpos multivesiculares (12) até endossomos tardios (13). Estes também se fundem com lisossomos primários, prosseguindo na maturação até lisossomos secundários. Os lisossomos secundários que contêm material não digerido podem permanecer na célula na forma de corpos residuais (não mostrados nesta figura).

(vSNAREs) e SNAREs de membrana-alvo (tSNAREs) ajuda a garantir a fusão dos componentes apropriados.

Embora as células secretórias especializadas sejam responsáveis pela secreção regulada, todas as células podem realizar a **secreção constitutiva**, que é a liberação contínua de fatores de crescimento e componentes de membranas e da matriz extracelular para a superfície celular. Essa liberação dispensa um estímulo específico e é exercida com vesículas pequenas que brotam continuamente da região trans do complexo de Golgi e se fundem com a membrana celular para a liberação de seu conteúdo por exocitose.

Tanto a secreção regulada quanto a secreção constitutiva resultam na liberação de quantidades consideráveis de material da membrana para o plasmalema. O acúmulo de membranas é equilibrado por um processo reverso conhecido como **endocitose** (Fig. 1.11). Por meio da endocitose, o plasmalema invagina e forma uma pequena vesícula que brota no citoplasma. Podem ocorrer diferentes tipos de endocitose, dependendo do material ingerido, e esse processo desempenha muitas funções, além da troca de membrana. A ingestão de material particulado sólido por endocitose é

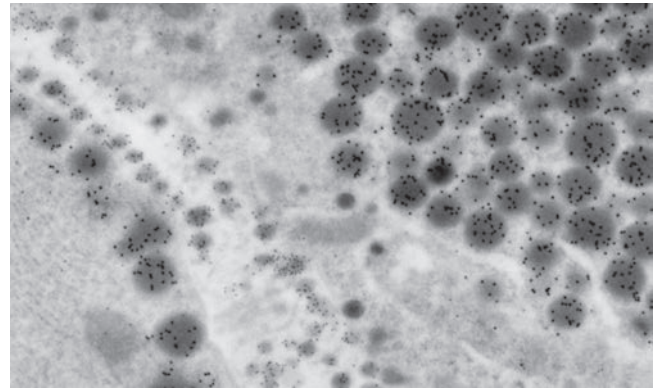


FIGURA 1.12 Micrografia eletrônica de células endócrinas hipofisárias, coradas por técnica imuno-histoquímica com anticorpos anti-hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), conjugados com pequenas partículas de ouro (5 nm) e com anticorpos anti-hormônio do crescimento (GH) conjugados com partículas de ouro maiores (12 nm). As partículas de ouro aparecem como pontos pretos elétrondensos sobre grânulos secretórios que armazenam ACTH e GH, respectivamente. As células envolvidas na secreção regulada armazenam diversos grânulos secretórios em seu citoplasma, e os diferentes tamanhos e morfologias ajudam na identificação celular ($\times 42.000$).

denominada **fagocitose**. De modo característico, esse processo ocorre em neutrófilos e macrófagos, mas pode ser executado por outros tipos celulares. A fagocitose é um mecanismo de defesa contra organismos infecciosos que remove partículas e *debris* celulares. A **pinocitose** se refere à captura de líquido, enquanto a **endocitose mediada por receptor** diz respeito à captura de material ligado a receptor. A absorção de lipoproteínas de baixa densidade (LDLs) pela célula é um exemplo de endocitose mediada por receptor. Partículas LDL se ligam a receptores de superfície celular e se acumulam em **depressões revestidas**, que são invaginações de membrana revestidas por clatrina (Fig. 1.11). As depressões sofrem invaginação e formam vesículas endocitóticas, nas quais a LDL ligada a receptor fica voltada para o interior. As vesículas transferem seu conteúdo para um **endossomo inicial**, que é um sistema de vesículas e túbulos delimitados por membrana. O pH interno do endossomo é ácido, fazendo com que a LDL se dissocie dos receptores. Em seguida, ocorre enriquecimento dos receptores livres na região tubular do endossomo, que eventualmente sofre extrusão para formar uma vesícula de transporte que retorna os receptores à superfície celular. Os ligantes livres são selecionados para **corpos multivesiculares (CMVs)**, e são depois transferidos para **endossomos tardios**. Estes se fundem com lisossomos primários e se transformam em **lisossomos secundários**. Não se sabe ao certo se os diferentes componentes do sistema endossômico (vesículas endocitóticas, endossomos iniciais e tardios e lisossomos) representam um sistema em processo de maturação ou se eles são estruturas distintas que trocam componentes entre si.

A **transcitose** é utilizada no transporte de material pelas células. O material absorvido por endocitose em uma superfície da célula é transportado pelo citoplasma e transferido por exocitose na outra superfície (Fig. 1.13). Um exemplo de transcitose é o transporte de material do sangue para o líquido tissular contíguo.

Por fim, as enzimas lisossômicas degradam a maior parte do material extracelular absorvido por fagocitose, pinocitose ou endo-

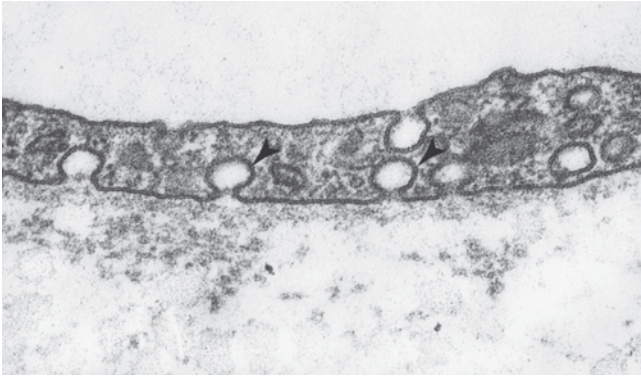


FIGURA 1.13 Vesículas transcitóticas (pontas de setas) se formam na membrana celular e estão presentes no citoplasma de uma célula endotelial capilar ($\times 76.000$).

citose mediada por receptor, mas não degradam o material em processo de transcitose. As enzimas são classificadas em lisossomos primários no complexo de Golgi. Os **lisossomos primários** são muito pequenos (menores que 50 nm) e inconspícuos na maioria das células, mas são maiores (até 500 nm) em células fagocitárias especializadas, como neutrófilos e macrófagos. O material que sofre endocitose mediada por receptor ou pinocitose passa dos endossomos iniciais para os endossomos tardios. Estes endossomos recebem enzimas dos lisossomos primários e, em seguida, maturam até formar **lisossomos secundários** (Fig. 1.11). O material fagocitado nos fagossomos não atravessa a estrutura endossômica; ao contrário, se funde diretamente com lisossomos primários. Essas estruturas fusionadas também são conhecidas como **lisossomos secundários** ou **fagolisossomos**. Além disso, constituintes da própria célula podem ficar engolfados em um **autofagossomo**. Esse mecanismo representa uma maneira de a célula transformar organelas envelhecidas ou pouco utilizadas em metabólitos úteis. Nos lisossomos secundários, as enzimas hidrolíticas lisossômicas digerem o material circundado. Essas enzimas podem digerir a maioria dos materiais celulares e incluem fosfatase ácida, ribonuclease, desoxirribonuclease, proteases, lipases, sulfatases e β -glicuronidase. Todas essas enzimas têm pH ácido, e uma bomba de próton da membrana lisossômica garante que o interior do lisossomo apresente uma acidez ideal. Apesar da grande quantidade de enzimas, ainda sobram alguns materiais não digeríveis, os quais são retidos no interior do lisossomo secundário, formando um **corpo residual**. Em células de vida longa, como neurônios, miócitos cardíacos e hepatócitos, o acúmulo gradual de corpos residuais resulta na formação de um pigmento castanho-amarelado em pessoas idosas, a **lipofuscina** (Fig. 1.14).

Mitocôndrias

Mitocôndrias são organelas delimitadas por membrana, com forma esférica a oblonga, com 0,3 a 1 μm de diâmetro e até 20 μm de comprimento. São visíveis ao microscópio óptico se forem coradas com métodos citoquímicos ou corantes virais. Em termos ultraestruturais, as mitocôndrias estão delimitadas por **membranas externas e internas**, separadas por um **espaço intermembranoso** (Fig. 1.15). Na interpretação clássica da ultraestrutura mito-

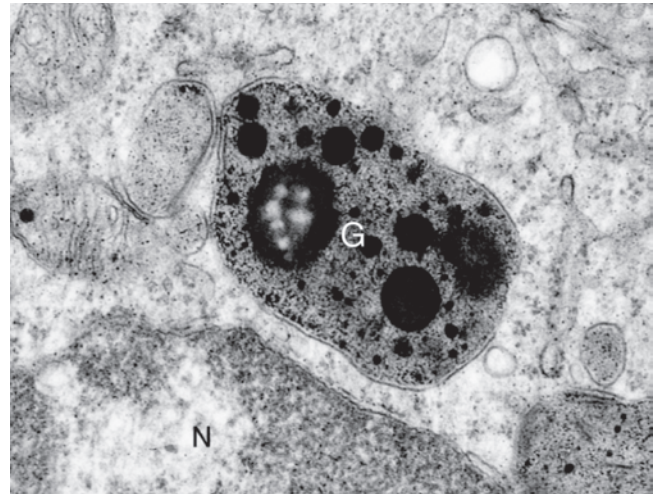


FIGURA 1.14 Grânulo de lipofuscina (G) em uma célula adeno-hipofisária. Núcleo (N) ($\times 29.850$).

condrial, a membrana interna está dobrada em **cristas**, que delimitam uma **matriz** finamente granular no espaço intersticial. As modernas técnicas microscópicas demonstraram que as cristas também se ligam à membrana interna por meio de túbulos finos. Embora a maioria das células contenha mitocôndrias com cristas semelhantes a prateleiras (Fig. 1.15), as células produtoras de esteroides são singulares, uma vez que suas cristas mitocondriais são tubulares. Enquanto a membrana mitocondrial externa é permeável a muitas moléculas, o transporte pela membrana interna depende de canais ou transportadores específicos. A matriz mitocon-

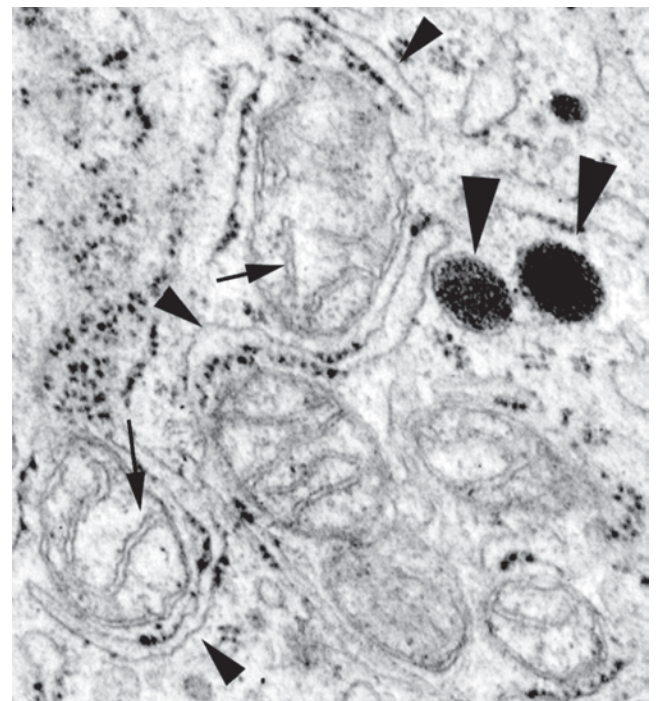


FIGURA 1.15 Mitocôndrias com cristas (setas) em uma célula endócrina intestinal, que também contém dois grânulos secretórios (pontas das setas grandes) e várias cisternas de retículo endoplasmático rugoso (REr) (pontas das setas pequenas) ($\times 52.000$).

drial contém a maioria das enzimas do ciclo do ácido cítrico, bem como as enzimas envolvidas na oxidação dos ácidos graxos. O interior de cada crista é salpicado com partículas de 8,5 nm envolvidas na síntese de **trifosfato de adenosina (ATP)**. A energia acumulada no ATP pode ser facilmente intercambiada pelas muitas reações que demandam energia na célula. A principal função das mitocôndrias é transformar a energia inacessível ligada a combustíveis como glicose e ácidos graxos em energia de fácil acesso no interior da molécula de ATP. Um processo conhecido como **fosforilação oxidativa**, que consome cerca de 80% do O_2 inalado e produz CO_2 , realiza essa transformação. O metabolismo da glicose (glicólise) no citoplasma resulta na formação de piruvato, que é convertido em acetil-coenzima A (acetil-CoA) pelas mitocôndrias. Além disso, a oxidação mitocondrial dos ácidos graxos resulta na formação de acetil-CoA. Essa molécula entra no **ciclo do ácido cítrico**, que produz NADH e $FADH_2$. Os elétrons provenientes dessas moléculas são mobilizados por transportadores na membrana mitocondrial interna até O_2 , e esse movimento está acoplado ao bombeamento de H_2 para o interior do espaço intermembranoso. Essa reação gera um gradiente eletroquímico, resultando no fluxo de H_2 pelo canal de próton acoplado às partículas de ATP sintase que medem 8,5 nm. As estreitas conexões tubulares entre a membrana interna e as cristas podem funcionar na compartimentalização do gradiente de prótons e minimizar o vazamento destes pela membrana mitocondrial externa. O fluxo de prótons impulsiona a síntese de ATP, e o grande número de cristas aumenta a área que pode abrigar partículas de ATP sintase. Células com grandes demandas por energia, como as células musculares cardíacas e as musculares envolvidas no transporte, contêm mitocôndrias com uma grande quantidade de cristas. Uma proteína chamada **termogenina** cria um poro protônico na membrana mitocondrial interna e, assim, realiza o transporte de prótons pelas partículas de ATP sintase. Esse desaparecimento da fosforilação oxidativa gera calor, em vez de ATP, e é utilizado por animais que hibernam, animais adaptados a climas frios e neonatos, para manutenção da temperatura corporal. Esse modo de termorregulação ocorre principalmente no tecido adiposo castanho, que possui mitocôndrias ricas em termogenina.

A matriz mitocondrial também contém corpos elétron-densos que são ricos em cálcio em alguns tipos celulares; no entanto, desconhece-se a função desses **corpos densos**. A matriz também contém o DNA circular da mitocôndria, que é parecido com o DNA bacteriano, assim como rRNA, mRNA e tRNA. Algumas proteínas mitocondriais são codificadas pelo DNA mitocondrial e sintetizadas no interior das próprias mitocôndrias, enquanto outras proteínas são sintetizadas no citosol. Os ribossomos mitocondriais são diferentes dos ribossomos eucarióticos; na realidade, assemelham-se aos ribossomos bacterianos. As mitocôndrias estão presentes apenas em eucariotas; acredita-se que essas organelas sejam antecedentes de bactérias aeróbicas que fizeram uma relação de simbiose com células eucarióticas anaeróbicas primitivas. Durante a divisão celular, as mitocôndrias duplicam seu DNA e se dividem por um processo similar à fissão bacteriana. Além disso, as mitocôndrias se dividem quando necessário, por exemplo, após a prática de exercício. Em circunstâncias especiais, mudanças na permeabilidade mitocondrial levam ao vazamento de um transportador de elétrons do espaço intermembranoso (citocromo C), que ativa a morte celular programada (apoptose).

Peroxisissomos

Os **peroxissomos** (microcorpos) são organelas esféricas delimitadas por membrana com 0,2 a 1,2 μm . Eles contêm uma inclusão paracristaloide em algumas espécies, e recebem essa denominação em virtude da sua capacidade de metabolizar peróxido de hidrogênio. Os peroxissomos possuem catalase, que produz água e oxigênio a partir do peróxido de hidrogênio, assim como enzimas envolvidas na oxidação de ácidos graxos. Do mesmo modo que a oxidação dos ácidos graxos que ocorre nas mitocôndrias, a oxidação peroxissômica dessas substâncias também produz acetil-CoA. No entanto, o acetil-CoA peroxissômico não é utilizado na síntese do ATP; em vez disso, é transportado para o citosol, onde participa de diferentes vias sintéticas. Os peroxissomos também contêm enzimas que oxidam substratos como L- e D-aminoácidos ao mesmo tempo que reduzem o oxigênio e o peróxido de hidrogênio. Proteínas peroxissômicas são sintetizadas no citosol e apresentam uma curta sequência de aminoácidos que é reconhecida por um receptor na membrana peroxissômica, levando a proteína para o interior dessa organela. Durante a divisão celular, ocorre o aumento da quantidade de peroxissomos.

CITOESQUELETO

O termo citoesqueleto é enganoso, porque abrange estruturas que funcionam para manter não apenas a forma celular, mas também as funções de motilidade e de transporte intracelular da célula. São três os principais componentes do citoesqueleto: microtúbulos, microfilamentos e filamentos intermediários.

Microtúbulos

Os **microtúbulos** (Fig. 1.16) participam do transporte de vesículas e outras organelas no interior do citoplasma, da separação dos cromossomos durante a divisão celular e da motilidade de cílios e flagelos. Cada microtúbulo é composto por treze fileiras paralelas de protofilamentos, que formam tubos ocos com 25 nm de diâmetro. Cada protofilamento consiste em subunidades formadas a partir de duas proteínas, α - e β -tubulina (Fig. 1.17). Os microtúbulos crescem para o exterior a partir do **centro organizador do microtúbulo (COMT)**, ou **centrossomo**, localizado próximo ao núcleo (Fig. 1.16). No interior do centrossomo, estão presentes dois **centríolos**. Os centríolos são compostos por microtúbulos dispostos na forma de nove trípletos periféricos, que estão posicionados com seus eixos longitudinais perpendiculares entre si (Fig. 1.1). Acredita-se que os centríolos atraíam proteínas do centrossomo importantes para a polimerização da tubulina. Os microtúbulos dos centríolos não se prolongam como túbulos citoplasmáticos. Em vez disso, os microtúbulos do citoplasma sofrem polimerização em anéis de γ -tubulina presentes ao redor dos centríolos. Esses microtúbulos são polarizados e crescem mais rapidamente em sua extremidade (+) (subunidade β). A extremidade (-) do microtúbulo pode permanecer presa ao centrossomo (p. ex., durante a mitose) ou se separar dessa estrutura. Microtúbulos descolados preservam sua orientação com sua extremidade (-) mais próxima do centrossomo. Microtúbulos citoplasmáticos se encontram em equilíbrio com subunidades microtubulares livres no citosol e constantemente crescem e encolhem por meio de um processo dependente da hidrólise do trifosfato de guanina (GTP). Por outro lado, microtúbulos presentes em cílios e flagelos são estáveis e não mudam de tamanho.

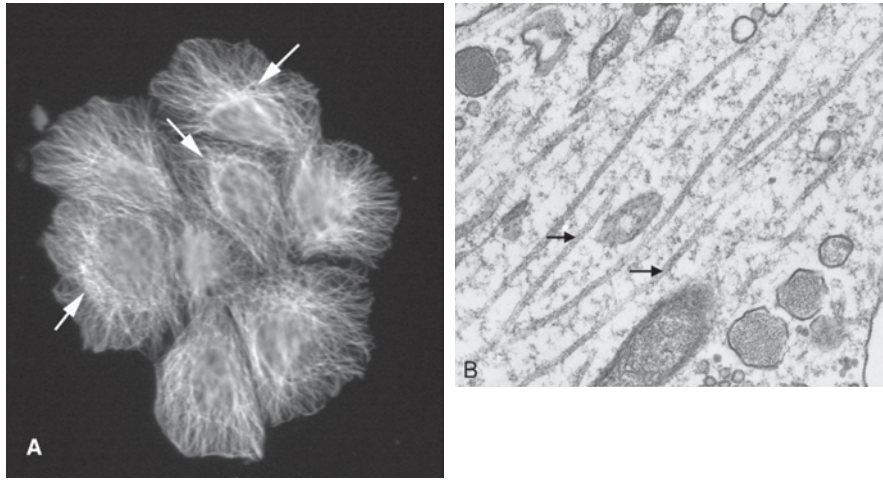


FIGURA 1.16 **A.** Coloração imunoistoquímica para tubulina em células epiteliais mamárias cultivadas. Foram utilizados anticorpos antitubulina marcados com um corante fluorescente. No microscópio de fluorescência, os microtúbulos se referem às estruturas brancas no fundo escuro. Observe que eles convergem em centros de organização de microtúbulos nas proximidades do núcleo (seta). **B.** Microtúbulos (setas) em axônios de neurônios neurosecretores ($\times 63.000$).

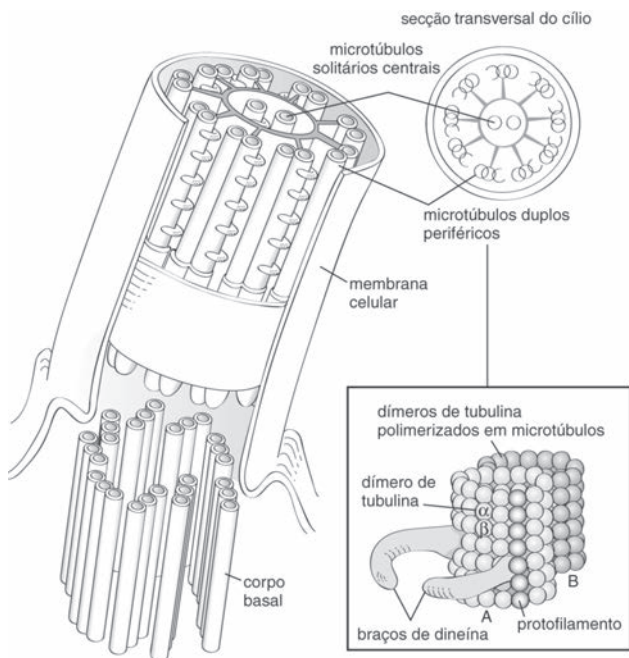


FIGURA 1.17 Diagrama da estrutura de um cílio. Nove microtúbulos pareados podem ser observados na região periférica do cílio, enquanto dois microtúbulos solitários ocupam o centro. Subunidades de α e β -tubulina estão indicadas nos microtúbulos pareados (desenho inferior, à direita). “Braços” de dineína se prolongam do microtúbulo A para fazer contato com o microtúbulo B de um par adjacente. Um corpo basal com nove grupos de microtúbulos triplos está ilustrado na base do cílio.

Duas **proteínas motoras**, cinesina e dineína, são importantes para as funções dos microtúbulos. A cinesina transporta vesículas e outros materiais da extremidade menor dos microtúbulos em direção à periferia celular, ao passo que a dineína transporta vesículas e outros materiais na direção oposta. Essas duas proteínas motoras ligam sua carga e “caminham” ao longo do micro tanto na direção maior (cinesina) quanto menor (dineína), derivando energia da hidrólise do ATP durante o processo. Em células em desenvolvimento, a cinesina traciona o RE para fora, na direção da periferia da célula, enquanto a dineína traciona o complexo de Golgi na direção oposta.

Microfilamentos

Os **microfilamentos** (7 nm) são formados pela proteína **actina**. Juntamente com filamentos mais grossos (15 nm) compostos pela proteína **miosina**, a actina constitui a principal proteína envolvida na contração muscular. No músculo esquelético, a actina representa 10% de toda a proteína. Entretanto, a actina também é uma proteína abundante (1 a 5%) nas células não musculares. Ela ocorre em forma de monômero (G-actina), que pode ser polimerizado para formar microfilamentos com 7 nm de espessura (também chamados filamentos de actina ou F-actina) (Fig. 1.18A). Como os microtúbulos, os filamentos de actina são polarizados com uma extremidade (+) e uma extremidade (-), possibilitando o movimento direcional das proteínas motoras (nesse caso, miosina). Os microfilamentos também são encontrados em grande quantidade no córtex celular subjacente ao plasmalema. Nesse caso, os filamentos de actina se associam com proteínas transmembranosas e estabilizam a forma celular ao mesmo tempo que restringem a mobilidade proteica. Hormônios e fatores de crescimento ligados a receptor também interagem com os filamentos de actina corticais. Ao final da mitose, os filamentos de actina e miosina formam uma faixa que separa as células-filhas uma da outra. A exposição de células a agentes que estimulam a migração celular resulta na reorganização do citoesqueleto de actina e do plasmalema suprajacente, com formação de projeções digitiformes ou foliares conhecidas

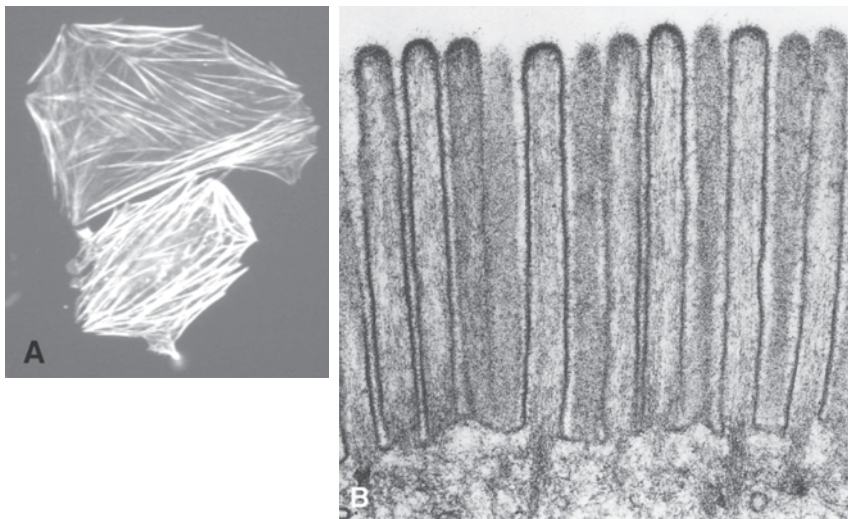


FIGURA 1.18 **A.** Células de osteossarcoma criadas por engenharia genética, para expressão de actina fluorescente. Observe que os filamentos de actina ocorrem predominantemente em fibras de tensão retas. **B.** As microvilosidades na superfície apical de uma pequena célula absorptiva intestinal contêm inúmeros microfilamentos que se projetam na rede terminal ($\times 51.000$).

como **filopódios** e **lamelipódios**, respectivamente. Essas projeções sondam ao redor da célula antes da formação de receptores de matriz especializados (integrinas), que se ligam às proteínas da MEC e formam aderências focais. No interior da célula, as integrinas fazem conexão com fortes fibras de tensão, que consistem em inúmeros cordões de filamentos de actina que prendem firmemente a célula ao seu local de fixação. Os filamentos de actina também participam dos fenômenos de aderência intercelular nas junções das zônulas aderentes e na sustentação de microvilosidades (Fig. 1.18B).

Filamentos intermediários

O diâmetro dos **filamentos intermediários** (10 nm) situa-se entre o diâmetro dos microfilamentos finos (actina, 7 nm) e os filamentos grossos (miosina, 15 nm). Os filamentos intermediários não são polarizados e, portanto, não participam do transporte intracelular, mas desempenham funções de fixação e estruturais. Existem várias famílias de filamentos intermediários, como: **queratinas** (citoqueratinas), **vimentina**, **desmina**, **proteína ácida fibrilar** e **neurofilamentos**. Também pertencem a esse grupo filamentos que se associam à lâmina nuclear. As queratinas estão associadas à maioria das células epiteliais. A vimentina é expressa pela maioria das células de origem mesenquimatosas; já a desmina é comum em células da musculatura lisa, cardíaca e esquelética. A proteína ácida fibrilar glial é encontrada em células gliais, enquanto neurofilamentos estão presentes nos neurônios. Certas células tumorais podem continuar a expressar a forma original de filamentos intermediários, de maneira que a imunoistoquímica dos filamentos seja utilizada na determinação do tipo celular de origem do tumor.

INCLUSÕES

O citosol contém vários depósitos de materiais que não desempenham reações químicas específicas e, portanto, não são clas-

sificados como organelas. Entre essas inclusões, encontram-se: (a) **gotículas de lipídios** (Fig. 1.9), que ocorrem, por exemplo, nos adipócitos, células corticais adrenais e hepatócitos. Em preparações microscópicas ópticas comuns, o lipídio é dissolvido, deixando áreas sem corante no citoplasma. Em seções congeladas, o lipídio é retido e pode ser detectado por corantes especiais. Um desses corantes é o ácido ósmico, que fornece uma coloração escura aos lipídios nas micrografias ópticas e nas eletrônicas; (b) depósitos de **glicogênio**, que são comuns nas células hepáticas e musculares. Normalmente, não é possível identificar o glicogênio no microscópio óptico, porém de essa substância pode ser detectada por corantes especiais, como o ácido periódico de Schiff (PAS) ou carmim de Best. Ao microscópio eletrônico, o glicogênio pode ser visualizado na forma de grânulos e agregados elétron-densos; e (c) pigmentos como **lipofuscina** das células envelhecidas, **melanina** das células pigmentadas e **hemossiderina**, derivada da degradação da hemoglobina. Inclusões de lipofuscina (corpos residuais) têm aspecto castanho-claro no microscópio óptico e, em geral, estão localizadas ao redor do núcleo de células envelhecidas. Sua formação foi descrita juntamente com os lisossomos, que acumulam o pigmento. Inclusões de melanina são visualizadas na forma de diminutos grânulos escuros em células epidérmicas pigmentadas, melanócitos e certos tipos de neurônios, enquanto a hemossiderina é um pigmento castanho-dourado detectado em macrófagos que fagocitaram hemácias.

MODIFICAÇÕES DA SUPERFÍCIE CELULAR

Microvilosidades são projeções digitiformes da membrana celular que aumentam a área da superfície de células absorptivas. Os microfilamentos constituem a estrutura principal das microvilosidades (Fig. 1.18B). Os **estereocílios** representam uma variante longa dessas projeções. Tanto as microvilosidades quanto os estereocílios não têm motilidade.

Células ciliadas possuem numerosos cílios longos com motilidade que medem 2 a 10 μm de comprimento, situam-se na superfície celular e batem de maneira sincronizada para promover um transporte unidirecional de material. Assim, no trato respiratório, os cílios transportam muco e partículas na direção da boca. Células flageladas, como os espermatozoides, normalmente possuem apenas um **flagelo**. A estrutura dos cílios e dos flagelos é muito similar (Fig. 1.17). Ambos estão delimitados pela membrana celular e contêm uma região central (**axonema**) caracterizada por nove pares periféricos (duplas) de microtúbulos longitudinais e um par central. O par central dos microtúbulos encontra-se separado dos pares periféricos por uma bainha central. Cada duplo periférico consiste em um microtúbululo A completo (composto de 13 protofilamentos) e um microtúbululo B incompleto que compartilha parte de sua parede com o microtúbululo A. Os nove pares periféricos A e B estão conectados entre si por pontes de proteína (nexina) e à bainha central por estruturas radiais (como os raios de uma roda de bicicleta). Braços de uma forma especial de **dineína**, LR-dineína, estendem-se a partir dos microtúbulos A. Durante o movimento ciliar, os braços de dineína se prendem aos microtúbulos B da dupla adjacente. Tendo em vista que as pontes proteicas de nexina conectam os microtúbulos, eles não podem deslizar entre si. Ao contrário, o movimento da dineína na direção menor reflete um movimento de dobramento, que forma a base para a motilidade dos flagelos de espermatozoides e para os batimentos ciliares do epitélio respiratório. Na base de cada cílio ou flagelo, existe um **corpo basal**. Como os centríolos, os corpos basais possuem nove triplos periféricos de microtúbulos, sem a presença de microtúbulos centrais. Os microtúbulos A e B do cílio ou flagelo continuam diretamente nos microtúbulos correspondentes dos corpos basais. Os microtúbulos centrais do axonema terminam antes do centríolo, enquanto o terceiro microtúbululo dos triplos do corpo basal não se estendem até o axonema. Certas plantas contêm colchicina, que impede a formação de microtúbulos. Essa substância inibe a divisão celular e o transporte de vesículas, podendo causar a morte de bovinos que se alimentam de tais plantas.

CICLO CELULAR, DIVISÃO CELULAR E APOPTOSE

As células somáticas se multiplicam por mitose, enquanto os gametas aumentam em quantidade por meio de um processo mais complexo conhecido como meiose (ver Capítulo 12). Antes de sofrer mitose, a célula deve duplicar seu conteúdo de informação genética, para que as duas células-filhas resultantes apresentem a mesma quantidade de DNA da célula-mãe. Além disso, visto que o citoplasma e as organelas ficam divididos entre as células-filhas durante a divisão citoplasmática, também é necessário que a célula-mãe, por meio do crescimento, aumente seu tamanho. Assim, a célula passa por uma série de etapas definidas, conhecidas como **ciclo celular**. Essas etapas são G1 (gap 1), S (síntese de DNA), G2 (gap 2) e M (mitose). Durante a etapa G1, a célula cresce e recebe sinais (fatores de crescimento) das adjacências, que ordenam o início da preparação para a mitose. Na fase S, a célula duplica seu DNA. No decorrer da etapa G2, a célula cresce mais ainda, verifica a qualidade do DNA replicado durante a fase S e sintetiza proteínas (p. ex., subunidades de tubulina) necessárias para a fase M. Após a mitose, as

células-filhas podem ingressar em um novo ciclo celular ou em um estágio de repouso (G0). Há necessidade de uma transição ordenada entre essas etapas. Nos “pontos de controle” críticos, a célula determinará se está com o tamanho correto e se o DNA foi corretamente replicado. Antes de prosseguir para a etapa seguinte do ciclo celular, é necessário receber sinais apropriados de células vizinhas. A progressão é controlada por proteínas especiais denominadas **ciclina**s. Em cada ponto de controle, são necessárias diferentes ciclinas, que ativarão as enzimas (**quinases dependentes de ciclina** ou CDKs), permitindo que a célula prossiga para a etapa seguinte. Assim, o ciclo celular é rigidamente controlado. A falha da célula em produzir a ciclina certa no tempo adequado interrompe a progressão do ciclo celular, podendo resultar na morte da célula por apoptose. Se o ciclo celular progredir, a célula ingressará em mitose.

A **mitose** se caracteriza pelas seguintes fases morfológicamente diferenciáveis: prófase, prometáfase, metáfase, anáfase, telófase e citocinese (Fig. 1.19). Durante a **prófase** (Fig. 1.19), a cromatina se torna, de maneira gradual, mais condensada, resultando na formação de cromossomos individuais e discerníveis, que se coram intensamente com hematoxilina ou outros corantes básicos. Além disso, os nucléolos desaparecem e o centróssomo se divide em dois centróssomos que migram para polos opostos da célula e começam a organizar microtúbulos no fuso mitótico.

A fase seguinte, **prometáfase**, caracteriza-se pelo desaparecimento do invólucro nuclear (Fig. 1.19). Isso ocorre pela fosforilação das lamininas nucleares por meio de uma quinase dependente de ciclina promotora da fase M, acarretando repulsão eletrostática entre as subunidades de laminina e garantindo a ruptura das lâminas nucleares. Durante a **metáfase**, os cromossomos ficam orientados no plano equatorial, perpendicularmente aos centróssomos (Fig. 1.19). Em preparações de expansão de cromossomos (Fig. 1.20), é possível visualizar com facilidade que estes são estruturas compostas de duas metades idênticas e em aposição muito próxima (**cromátides** ou **cromátides-irmãs**). As cromátides-irmãs, formadas previamente pela replicação do DNA durante a fase S, passam a ser visíveis por causa do maior espiralamento do DNA. As cromátides estão interconectadas no **centrômero**, uma estrutura que apresenta constrição, coloração pálida, e contém um complexo proteico: o **cinetócoro**. Esta estrutura é um ponto de fixação para microtúbulos que emanam de centróssomos opostos. A colchicina impede a polimerização dos microtúbulos e interrompe a mitose na metáfase. Técnicas que utilizam a colchicina são às vezes empregadas para se obter cromossomos em metáfase a fim de realizar a investigação citogenética (Fig. 1.20).

Durante a **anáfase**, as duas cromátides-irmãs se separam uma da outra, e cada uma é arrastada na direção de um centróssomo pelos microtúbulos do cinetócoro (Fig. 1.19). A anáfase termina quando as cromátides-irmãs (agora chamadas cromossomos-filhas) seguem para lados opostos da célula.

Durante a **telófase**, o invólucro nuclear reaparece (ajudado pela desfosforilação das lamininas), os cromossomos sofrem descondensação e surgem os nucléolos. A **citocinese** ocorre concomitantemente com a telófase, resultando em um **sulco de clivagem** em torno do plano equatorial da célula (Fig. 1.19). Esse sulco é criado pela contração dos filamentos de actina e miosina, dividindo o citoplasma em duas partes, que circundarão cada núcleo recém-formado.

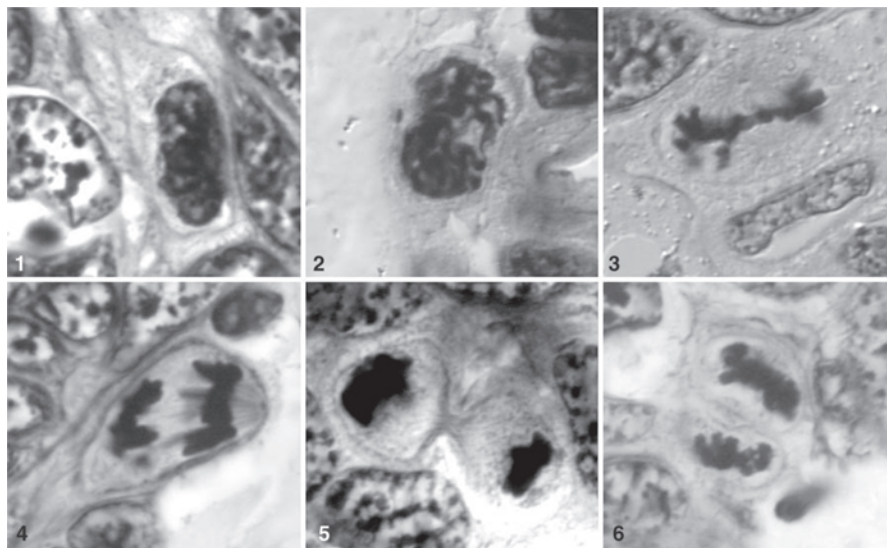


FIGURA 1.19 1. Prófase. 2. Prometáfase. 3. Metáfase. 4. Anáfase. 5. Telófase e citocinese. 6. Telófase tardia no epitélio oral fetal, corada com ferro-hematoxilina. Observe o centróssomo e parte dos microtúbulos do aparelho do fuso em 3 e 4 e o sulco de clivagem em 5.

É muito variável a frequência com que as células passam pelo ciclo celular e se dividem. Certas células no animal adulto estão em constante processo de renovação, como as células absorptivas intestinais, que são substituídas a cada 3 a 5 dias. Em sua maioria, as células se encontram em fase de repouso (G0) permanente ou temporário. Algumas células, como os neurônios, perdem sua capacidade de divisão no animal adulto ingressam em um estado G0 permanente. Células na fase G0 temporário normalmente não fazem replicação, mas são capazes de fazê-la caso seja necessário.

A indução da proliferação celular envolve a estimulação por fatores de crescimento importantes para a ativação do ciclo celular em G1. Em células tumorais, as mutações podem resultar em

ativação autônoma dos mecanismos de sinalização por fatores de crescimento. Essa ativação faz com que as células tumorais ignorem os mecanismos de sinalização controlada no organismo, o que resulta na proliferação contínua das células, que não tomam conhecimento de seu entorno. Considerando que cada rodada de divisão celular apresenta o risco de indução de mutações, é provável que essas células descontroladas adquiram novas mutações, resultando em um comportamento maligno invasivo.

Os mecanismos de proteção servem para evitar mutações, causando o suicídio celular conhecido como **apoptose**. Este processo é definido por uma série de mudanças morfológicas que levam à destruição da célula. Em seções histológicas, as células apoptóticas são identificadas pela presença de núcleos condensados (**picnóticos**) que eventualmente se rompem em fragmentos (**cariorrexe**). Os fragmentos nucleares são revestidos por fragmentos correspondentes de citoplasma para formar **corpos de apoptose** (ou corpos apoptóticos) que, posteriormente, serão fagocitados pelas células circunjacentes. Se uma célula contiver DNA com mutação ou danificado, ela ativará o processo de apoptose, o qual, por meio de uma série de reações bioquímicas, destruirá o material genético da célula. A apoptose também desempenha um papel importante na escultura evolutiva do organismo e na reposição de células envelhecidas ou infectadas.

DAS CÉLULAS AOS TECIDOS

Em organismos multicelulares, as células se inserem em um contexto social com as demais células e assumem funções que beneficiam o organismo como um todo. O processo de assumir funções específicas é chamado **diferenciação celular**. A interação social exige que as células façam contato com outras células e com a MEC, resultando na formação de tecidos e órgãos. Além disso, as células devem continuar seu processo de comunicação uma com a outra por mecanismos locais ou globais.

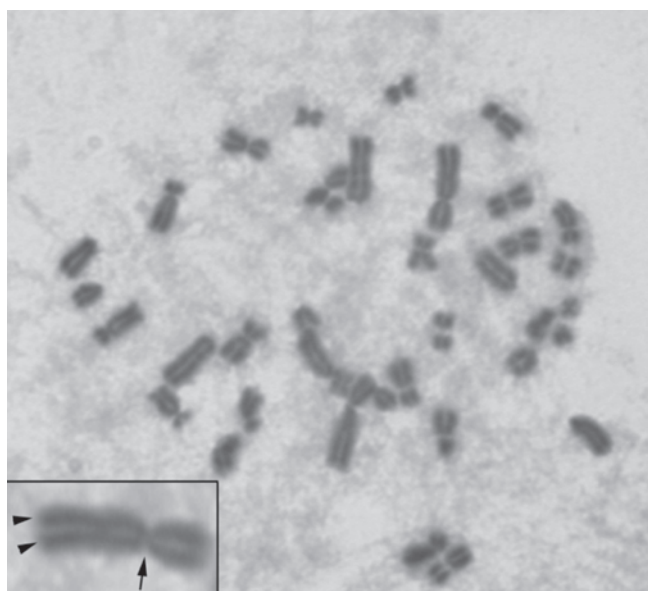


FIGURA 1.20 Cromossomos de um varrão em metáfase. Observe as cromátides-irmãs e os centrômeros, que estão identificados no detalhe por pontas de setas e seta, respectivamente.

Junções intercelulares

Ocorrem diversos tipos de junções celulares (de oclusão, de fixação e de comunicação) entre as células (Fig. 1.21). Contatos de fixação estão presentes entre células adjacentes e também entre células e a MEC. Contatos de oclusão e de comunicação ocorrem apenas de forma intercelular. Os contatos intercelulares podem ter forma anular (zônulas) ou macular (manchas).

A presença de contatos de oclusão entre as células é uma característica das células epiteliais. Em muitos epitélios, como o revestimento do trato gastrointestinal, a **zônula oclusiva** (junção apertada) veda a parte superior do epitélio, impedindo o vazamento de material do lúmen para o espaço subepitelial e vice-versa. Além disso, a zônula oclusiva impede a livre mobilidade das proteínas transmembranosas na membrana celular. Uma

única zônula oclusiva une duas células vizinhas por uma estrutura em forma de cinto com cristas anastomosantes. A junção consiste em proteínas transmembranosas, **occludina** e **claudina**, que reúnem as duas membranas celulares. Proteínas citoplasmáticas periféricas, ZO-1 e ZO-2, ligam a claudina e occludina à espectrina, uma proteína estrutural situada no interior da célula.

Zônulas aderentes e máculas aderentes (desmossomos) formam contatos de fixação intercelular, enquanto as aderências focais e os hemidesmossomos formam contatos do tipo célula-MEC ou célula-membrana basal. **Zônulas aderentes** são formadas por uma grande quantidade de moléculas de proteínas de fixação transmembranosas chamadas **caderinas**. A região extracelular de uma molécula de caderina participa da ligação homofílica com uma molécula de caderina que se estende a partir de uma célula adjacente, formando uma ponte proteica entre as células. A ligação entre as caderinas depende da presença de Ca^{2+} . Assim, com frequência é possível obter dispersão celular pela restrição de Ca^{2+} das células. Na parte interna da membrana celular, as caderinas se ligam a proteínas de ligação que, por sua vez, se conectam a microfilamentos. Nas junções de zônula aderente, as caderinas ligam microfilamentos de células vizinhas, formando uma malha. Os microfilamentos se conectam à **malha terminal**, que representa uma coleção de filamentos de actina, miosina e queratina (Fig. 1.18). Essa conexão fixa as células entre si de forma eficaz. Além disso, ao interagirem com a miosina, os filamentos de actina podem contrair e alterar a forma do epitélio. Acredita-se que a contração dos filamentos de actina-miosina conectados à zônula aderente desempenhe algum papel no dobramento do epitélio neuroectodérmico, que resulta na formação do tubo neural. No epitélio colunar alto, as zônulas aderentes estão presentes imediatamente abaixo das zônulas ocludentes. Em conjunto, essas estruturas formam a **barra terminal**, que assume o aspecto de uma condensação densa da membrana celular, quando observada por micrografia óptica.

Máculas aderentes, ou desmossomos, são contatos intercelulares discoides, com 200 a 400 nm, particularmente bem desenvolvidos na epiderme cutânea. Como as junções da zônula aderente, as máculas aderentes possuem caderinas que funcionam como proteínas juncionais. As caderinas se fixam a complexos proteicos adaptadores intracelulares que se conectam a filamentos intermediários em células vizinhas, produzindo uma aderência celular puntiforme muito forte (Figs. 1.21 e 1.22). Em termos ultraestruturais, as máculas aderentes se caracterizam por placas que se coram intensamente, localizadas no interior de duas membranas celulares adjacentes. Essas placas correspondem aos complexos proteicos adaptadores. Os filamentos intermediários se estendem das placas até o citoplasma. As membranas celulares da célula adjacente na mácula aderente são separadas por um hiato de cerca de 30 nm, que normalmente contém uma linha elétron-densa (Fig. 1.23).

Os **hemidesmossomos** conectam as células ao complexo da membrana basal por meio de proteínas receptoras de matriz na superfície celular denominadas **integrinas**. Como no caso das máculas aderentes, os hemidesmossomos fazem conexão intracelular por meio de proteínas adaptadoras a filamentos intermediários. Em termos ultraestruturais, os hemidesmossomos se parecem com metades de desmossomos, com uma placa no lado interno da membrana celular, da qual irradiam **filamentos intermediários** para o citoplasma. Na epiderme cutânea, as máculas aderentes fixam as

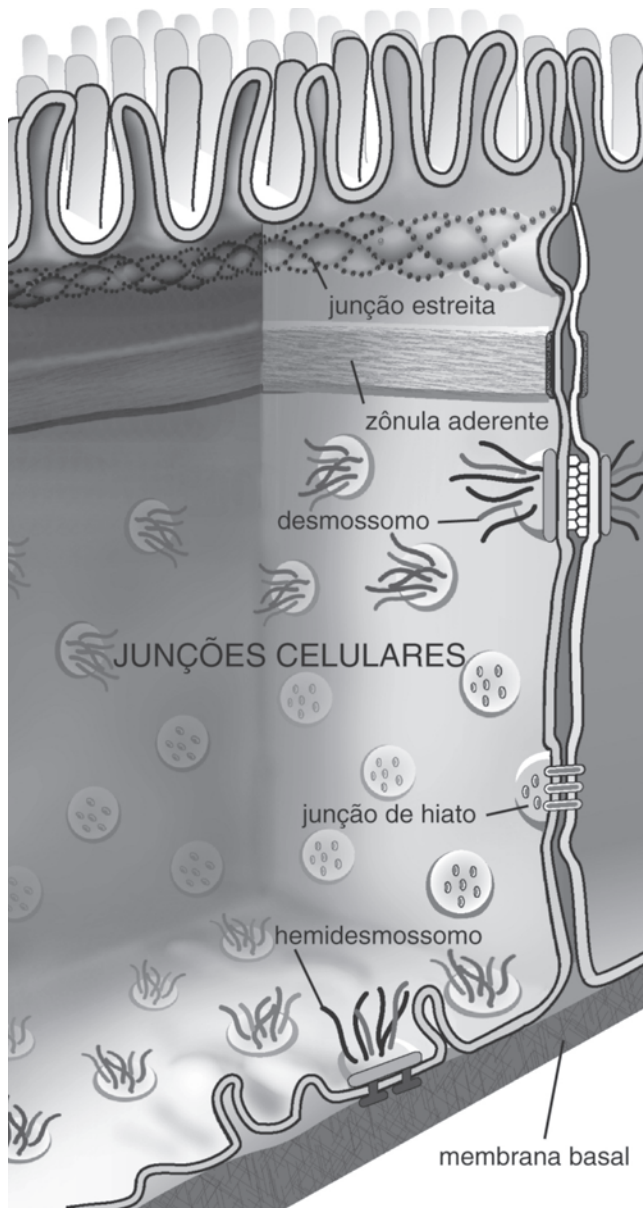


FIGURA 1.21 Diagrama de junções intercelulares: junção estreita, zônula aderente, mácula aderente (desmossomo), hemidesmossomo e junção de hiato. (De: Eurell J. *Veterinary histology*. Jackson, WY: Teton NewMedia, 2004.)

células epidérmicas entre si ao longo das margens laterais, enquanto os hemidesmossomos fixam as células à membrana celular supradérmica. Mutações em genes de queratina, integrinas ou proteínas da MEC podem acarretar doenças dolorosas (epidermólise

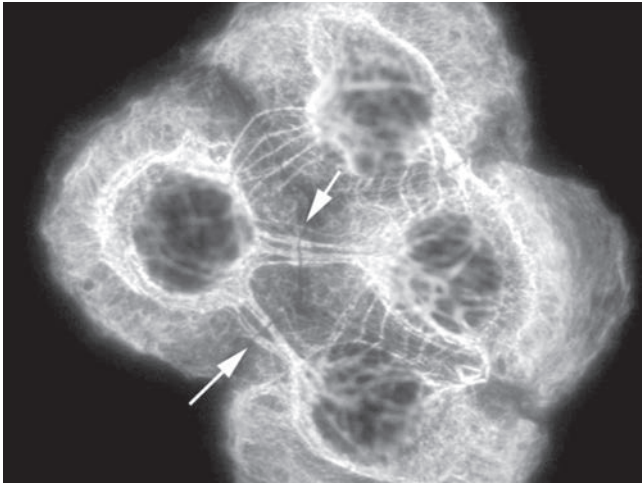


FIGURA 1.22 Detecção imunistoquímica de queratinas em células epiteliais mamárias em cultura utilizando anticorpos fluorescentes. As setas indicam máculas aderentes ($\times 1.200$).

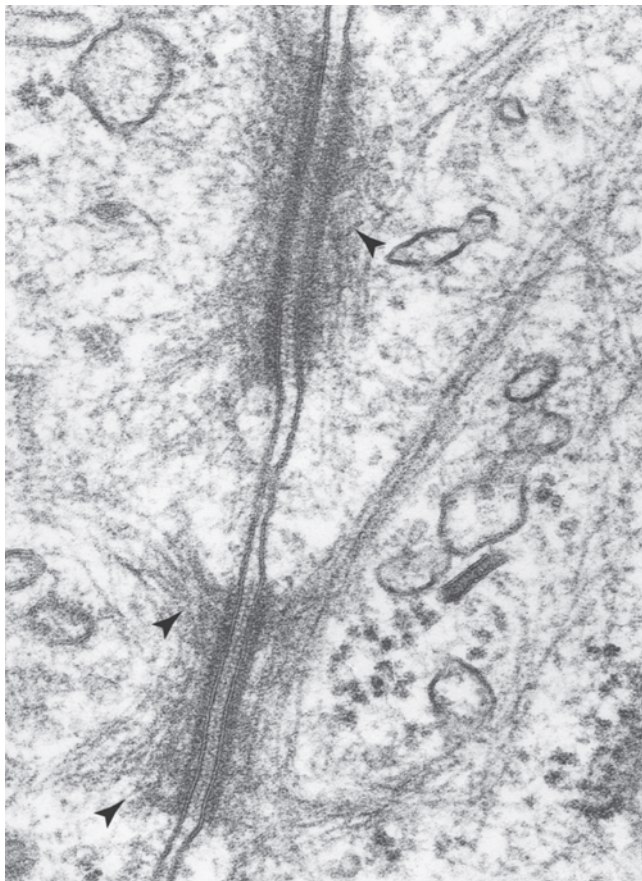


FIGURA 1.23 Máculas aderentes entre duas células gliais neuro-hipofisárias. Observe que as nítidas linhas centrais elétron-densas e os filamentos intermediários (pontas de setas) se inserem nas placas densas e, em seguida, retomam abruptamente para o citoplasma ($\times 87.500$).

bolhosa) caracterizadas por uma formação de bolhas causadas pela fixação defeituosa das células epidérmicas.

Aderências focais também conectam células à matriz subjacente por meio das integrinas. Nessas aderências, a conexão intracelular se faz por meio de microfilamentos, de maneira semelhante ao que ocorre nas junções por zônula aderente. Elas não estão envolvidas apenas na fixação de células, mas também na motilidade e sinalização celulares.

Junções de hiato (nexos) são junções comunicantes que permitem a passagem de pequenas moléculas hidrossolúveis (até 1.000 daltons) entre as células. Nessas junções, membranas celulares de células vizinhas estão separadas por um hiato de 2 a 4 nm. Complexos proteicos conhecidos como **conexões** abrangem o hiato e formam canais estreitos por meio dos quais pequenas moléculas podem passar de uma célula para outra. Junções de hiato ocorrem em muitos tipos celulares. Exemplificando, essas junções comunicantes são importantes na condução dos sinais elétricos pelos discos intercalados das células musculares cardíacas, ajudando na formação de uma onda de contração coordenada por todo o miocárdio.

Comunicação celular

Sinais provenientes de outras células e da MEC orientam as funções e os processos celulares. A comunicação celular também pode ser descrita como endócrina, neurócrina e parácrina. A sinalização **endócrina**, que ocorre por meio de hormônios secretados no sangue, e a sinalização **neurócrina**, que ocorre por meio de neurotransmissores, representam vias de sinalização remotas. A secreção **parácrina** é uma transmissão local de sinais para células no âmbito da distância de difusão. A sinalização **autócrina** se refere a um mecanismo pelo qual ocorre a sinalização entre células. Esse fenômeno é mais comum em células cancerosas, que utilizam secreção autócrina de fatores do crescimento para contornar o controle intercelular normal, levando ao crescimento tumoral. A sinalização por mecanismos endócrinos, neurócrinos e parácrinos representa mecanismos de controle do organismo que asseguram um funcionamento apropriado de todas as células diferenciadas. A proliferação é estimulada apenas quando necessário, sendo controlada por **fatores de crescimento** que possuem seletividade celular e histológica. São exemplos de fatores de crescimento: eritropoetina, fator de crescimento epidérmico e fator de crescimento derivado de plaqueta.

LEITURAS SUGERIDAS

- Bornens M. Centrosome composition and microtubule anchoring mechanisms. *Curr Opin Cell Biol* 2002;14:25–34.
- Frey TG, Manella, CA. The internal structure of mitochondria. *TIBS* 2000;25:319–324.
- Gruenberg J. The endocytic pathway: a mosaic of domains. *Nature Rev* 2002;2:721–730.
- Lodish H, Berk A, Zipursky LS, et al. *Molecular Cell Biology*. 4th Ed. New York: W. H. Freeman & Co., 2000.
- Huang S. Building an efficient factory: where is pre-rRNA synthesized in the nucleolus? *J Cell Biol* 2002;157:739–741.
- Marshall WF. Order and disorder in the nucleus. *Curr Biol* 2002;12: R185–192.
- Perkins GA, Frey TG. Recent structural insight into mitochondria gained by microscopy. *Micron* 2002;31:97–111.
- Purdue PE, Lazarow PB. Peroxisome biogenesis. *Ann Rev Cell Dev Biol* 2000;17:701–752.

Epitélio

BRIAN L. FRAPPIER

Introdução

Células, tecidos e órgãos
Características do epitélio

Epitélio superficial

Classificação
Estrutura microscópica
Epitélio escamoso simples
Epitélio cuboide simples
Epitélio colunar simples
Epitélio pseudoestratificado
Epitélio colunar pseudoestratificado
Epitélio de transição
Epitélio escamoso estratificado

Epitélio cuboide estratificado

Epitélio colunar estratificado

Epitélio sensitivo

Epitélio glandular e glândulas

Classificação das glândulas
Características morfológicas
Glândulas simples
Glândulas compostas
Parênquima
Estroma
Natureza do produto secretório
Modo de liberação do produto secretório
Células mioepiteliais

INTRODUÇÃO

Células, tecidos e órgãos

O epitélio é um **tecido**, um agregado de células e substâncias intercelulares especializadas para o desempenho de determinadas funções. Apesar de sua complexidade estrutural e funcional, o corpo animal é composto de apenas quatro tipos básicos de tecido: **epitélio**, **tecido conjuntivo**, **músculo** e **tecido nervoso** (Quadro 2.1). Os **órgãos** consistem em diversos arranjos dos quatro tipos básicos de tecido (Fig. 2.1).

Características do epitélio

Existem duas formas principais de epitélio: epitélio superficial e epitélio glandular. O **epitélio superficial** é formado por folhetos de células agregadas de tipo semelhante que cobrem todas as superfícies externas e revestem todas as superfícies internas do corpo. O **epitélio glandular** (células secretórias das glândulas endócrinas e exócrinas) resulta da proliferação das células epiteliais

superficiais do tecido conjuntivo subjacente. O Quadro 2.2 resume as principais características do epitélio como um tecido.

As células do epitélio são especializadas em uma série de funções, como proteção, absorção, secreção, excreção e formação de barreiras para permeabilidade seletiva. A localização das organelas celulares e as variações nos aspectos morfológicos das partes luminal, basal e lateral da membrana celular indicam uma polarização definida das células epiteliais. Em mamíferos, basicamente todas as células epiteliais contêm filamentos citoplasmáticos formados pela proteína **citoqueratina**; uma exceção é a célula endotelial. Células que não têm origem epitelial (p. ex., células mesenquimatosas) não possuem citoqueratina. Essa característica é útil para a patologia diagnóstica, no que se refere à identificação de células originárias de neoplasias malignas (cânceres), que consistem em células que não são reconhecíveis pelos métodos histológicos de rotina. Além da diversidade funcional e das características estruturais específicas, as células epiteliais proliferam de forma contínua por mitose, para repor as células perdidas por atrito.

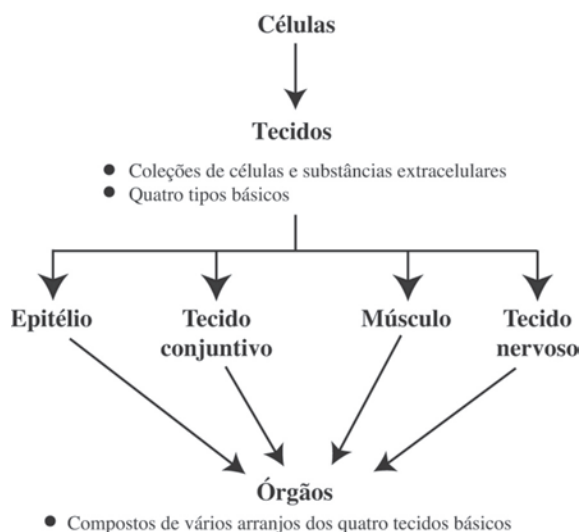
Na superfície basal de todas as células epiteliais que fazem contato com o tecido conjuntivo subjacente, existe um folheto

QUADRO 2.1 Os tecidos básicos

Epitélio
 Tecido conjuntivo
 Músculo
 Tecido nervoso

de matriz extracelular delgado, conhecido como **membrana basal**. Em geral, não é possível visualizar essa membrana nas secções de rotina para microscopia óptica, mas pode-se observá-la com a técnica do ácido periódico de Schiff (PAS) ou com corantes de prata. Como observado ao microscópio eletrônico, a membrana basal, invariavelmente, é formada por duas camadas: a **lâmina lúcida**, uma camada de baixa densidade próxima à membrana da célula epitelial, e uma **lâmina densa** (*lamina basalis* ou **lâmina basal**) subjacente e elétron-densa (Fig. 16.9). Essas duas lâminas são sintetizadas pelas células epiteliais e se compõem em especial de proteoglicanos (basicamente por sulfato de heparan), assim como laminina, fibronectina e colágeno tipo IV. Na maioria das membranas basais, existe um terceiro componente, a **lâmina fibrorreticular** (**lâmina sub-basal**) (Fig. 16.9). A lâmina fibrorreticular é composta principalmente de fibras reticulares (colágeno tipo III) e liga a lâmina densa ao tecido conjuntivo subepitelial. Ela proporciona fixação para o epitélio e permite o esticamento e a retração em órgãos distensíveis. A membrana basal está descrita com mais detalhes no Capítulo 16.

Além de subjazer todos os epitélios que fazem contato com o tecido conjuntivo, há uma membrana basal entre duas camadas epiteliais tanto no corpúsculo renal quanto no alvéolo pulmonar. Nesses locais, nos quais não existem lâmina fibrorreticular, a estrutura é conhecida simplesmente como **lâmina basal**. Uma lâmina basal também circunda muitas células individuais, como células musculares lisas, esqueléticas e cardíacas, adipócitos e neurolemócitos.

**FIGURA 2.1** Organização estrutural do corpo animal.**QUADRO 2.2** Características do epitélio

Cobre superfícies corporais (epitélio superficial)
 Forma células secretórias das glândulas (epitélio glandular)
 As células são funcionalmente diferentes
 As células contêm filamentos de citoqueratina citoplasmática
 As células podem realizar mitose (regeneração)
 Faz contato com uma membrana basal
 Não contém vasos sanguíneos (avascular)
 Derivado de cada uma das três camadas germinativas embrionárias

A membrana basal tem muitas utilidades, por exemplo, funciona como ultrafiltro nos capilares, particularmente aqueles do corpúsculo renal; como barreira seletiva para troca de macromoléculas; e como guia para os movimentos das células epiteliais. Visto que os vasos sanguíneos e linfáticos não penetram na membrana basal, as células epiteliais suprajacentes recebem nutrientes por meio da difusão pela membrana basal, provenientes dos capilares localizados no tecido conjuntivo subjacente.

As três camadas germinativas embrionárias estão envolvidas na formação do epitélio. O **ectoderma** é a origem do epitélio das superfícies corporais externas, como a epiderme da pele. A maior parte do epitélio de revestimento (i. e., aquele revestimento das superfícies lumenais dos sistemas digestivo e respiratório) tem sua origem no **endoderma**, enquanto o **mesoderma** origina o revestimento do sistema vascular, revestimento das cavidades corporais por membrana serosa e parte dos sistemas urinário e reprodutivo.

EPITÉLIO SUPERFICIAL**Classificação**

A classificação dos diversos tipos epiteliais de superfície se baseia no número de camadas presentes e no formato das células epiteliais. Um epitélio superficial formado por uma camada simples de células que repousa na membrana basal é denominado **epitélio simples**. O **epitélio estratificado** se compõe de duas ou mais camadas de células, mas apenas a camada basal repousa na membrana basal. Os nomes dos diversos tipos de epitélios estratificados se baseiam no *formato das células de superfície*, sem levar em consideração o formato dos tecidos situados nas camadas mais profundas. Um epitélio superficial é considerado **pseudoestratificado** quando todas as suas células fazem contato com a membrana basal, mesmo que nem todas se estendam até a superfície livre. Como resultado, os núcleos estão localizados em níveis diferentes no âmbito de um epitélio pseudoestratificado, dando a falsa impressão de estratificação. A Figura 2.2 apresenta a classificação do tecido epitelial.

Estrutura microscópica**Epitélio escamoso simples**

O epitélio escamoso simples é formado por uma camada simples de células escamosas planas e delgadas. Em uma visão superficial (Figs. 2.3A e 2.4), as células apresentam formato

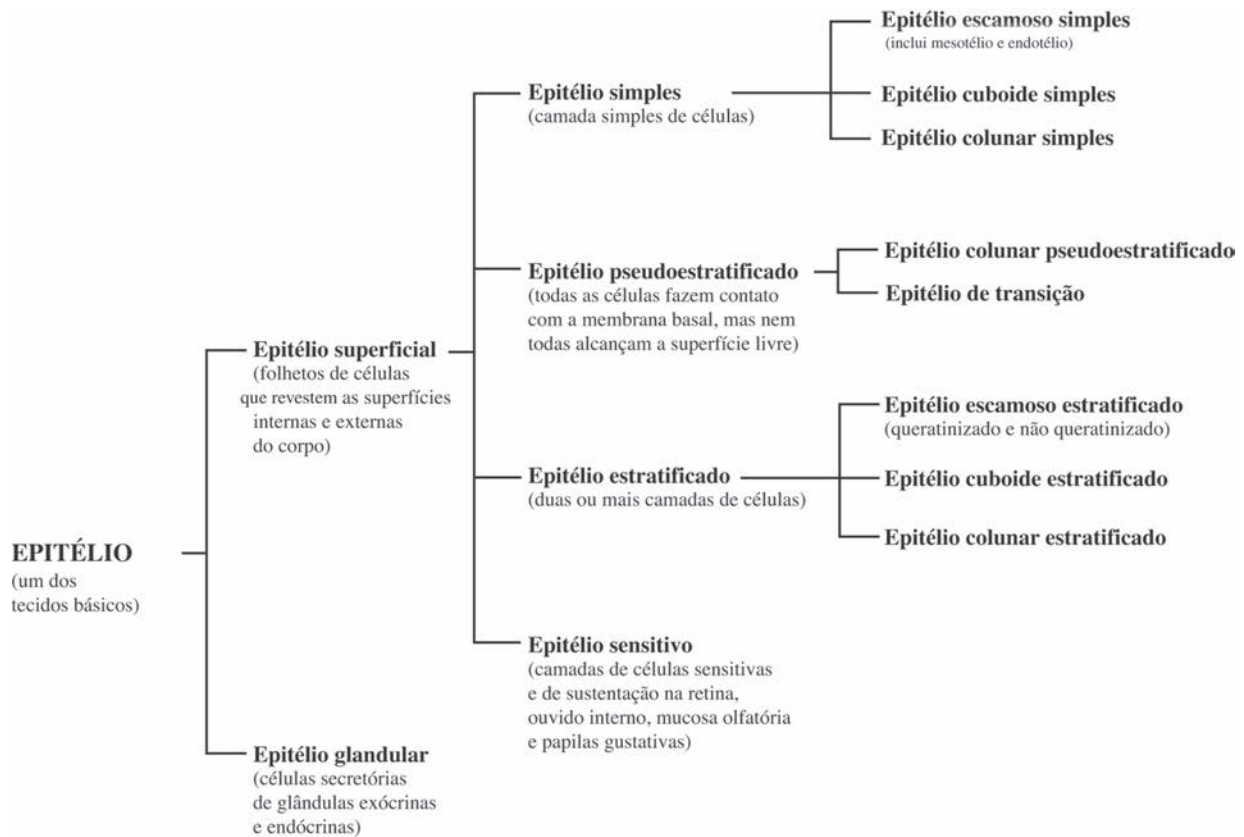


FIGURA 2.2 Classificação das diversas formas de tecido epitelial.

irregular, com uma borda ligeiramente serreada. Elas se juntam para formar um folheto contínuo. Um núcleo esférico ou oval está localizado próximo ao centro da célula. Em uma seção transversal, a célula parece ser mais espessa na área do núcleo, com fitas atenuadas de citoplasma nos dois lados (Fig. 2.4).

O epitélio escamoso simples reveste as superfícies internas úmidas, como as cavidades corporais que possuem membrana serosa, a superfície interna do coração e a superfície luminal dos vasos sanguíneos e linfáticos. Esse revestimento de epitélio escamoso simples localizado nas membranas serosas das cavidades corporais (cavidades pleural, pericárdica e peritoneal) é conhecido como **mesotélio**; o epitélio que reveste o coração, vasos sanguíneos e vasos linfáticos é denominado **endotélio**. O epitélio escamoso simples também reveste os alvéolos pulmonares, a câmara anterior do olho, a superfície interna da membrana timpânica, o labirinto membranoso do ouvido interno, a cápsula glomerular e uma parte da alça do néfron.

Epitélio cuboide simples

O epitélio cuboide simples consiste em uma única camada de células cuja largura e altura são aproximadamente iguais. Essas células possuem aspecto quadrado nas seções transversais, mas parecem hexagonais quando observadas da superfície (Figs. 2.3B e 2.5). Quando a altura de uma célula é ligeiramente menor que sua largura, o epitélio passa a ser conhecido como epitélio cuboide baixo; quando a altura é um pouco maior que a largura, o epitélio

é chamado epitélio cuboide alto. Entretanto, a classificação dos epitélios nem sempre é clara; muitas vezes, formas intermediárias dependem de um julgamento subjetivo quanto à classificação.

Observa-se também que o epitélio cuboide simples reveste os dutos de muitas glândulas e os dutos coletores do rim, como componente do plexo coroide do cérebro e do corpo ciliar do olho. Além disso, também reveste os folículos da glândula tireóide. O epitélio do cristalino e do epitélio do pigmento retinal são também exemplos de epitélio cuboide simples.

Epitélio colunar simples

O epitélio colunar simples é formado por células altas e estreitas com altura consideravelmente maior que a largura (Figs. 2.3C e 2.6). É comum os núcleos serem ovais e estarem localizados perto da base da célula. Em geral, o epitélio colunar simples reveste a superfície luminal de órgãos que desempenham funções absorptivas ou secretórias, por exemplo, estômago glandular, intestinos delgado e grosso e vesícula biliar no sistema digestivo; glândula bulbouretral no sistema reprodutivo masculino; e útero e tuba uterina no sistema reprodutivo feminino.

Epitélio pseudoestratificado

Existem duas formas de epitélio pseudoestratificado: epitélio colunar pseudoestratificado e epitélio de transição. Em ambas as formas, *todas as células fazem contato com a membrana basal subjacente, mas nem todas chegam à superfície livre*.

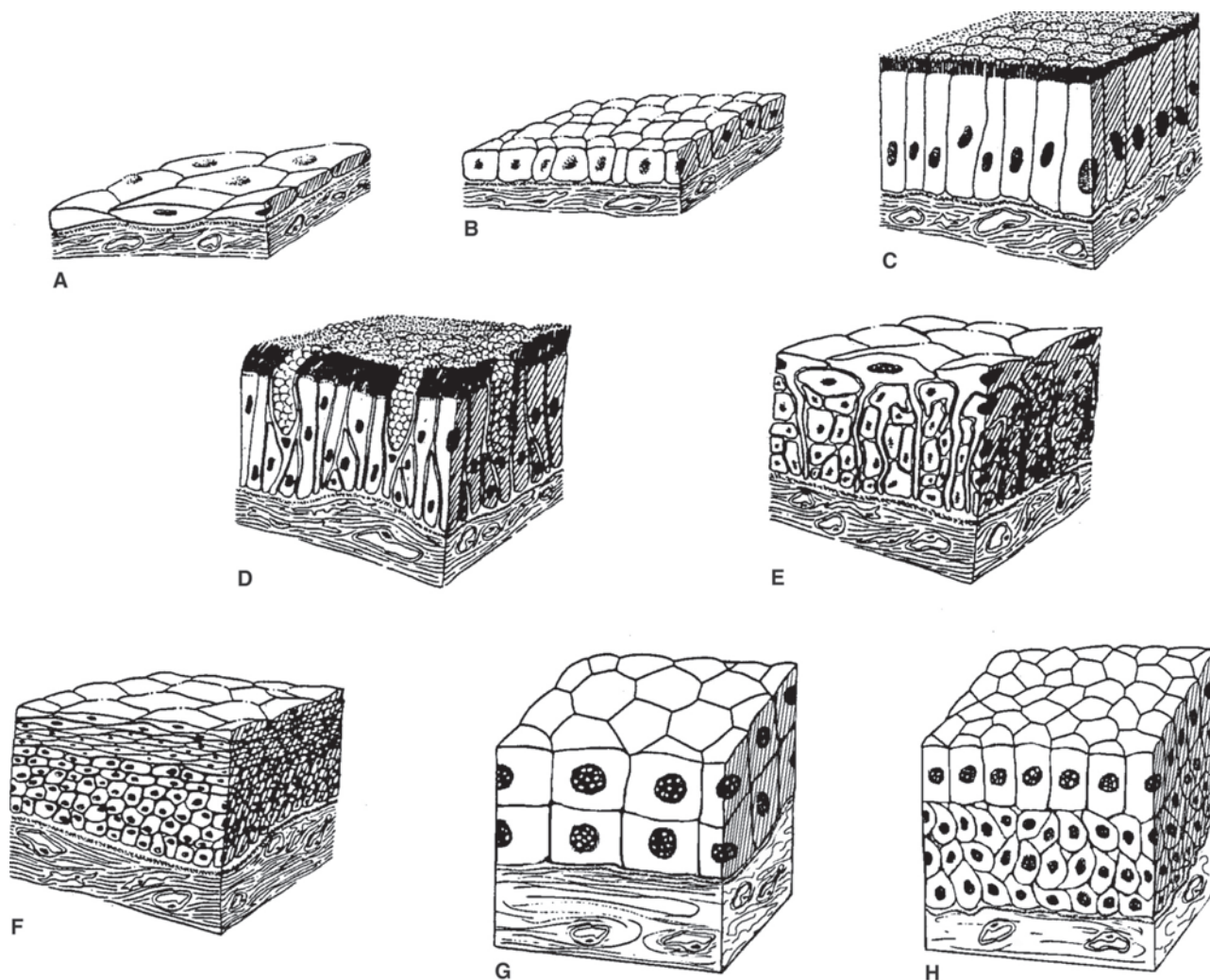


FIGURA 2.3 Ilustrações esquemáticas dos principais tipos de epitélios superficiais. **A.** Epitélio escamoso simples. **B.** Epitélio cuboide simples. **C.** Epitélio colunar simples com microvilosidades. **D.** Epitélio colunar pseudoestratificado com cílios e células caliciformes. **E.** Epitélio de transição. **F.** Epitélio escamoso estratificado, não queratinizado. **G.** Epitélio cuboide estratificado. **H.** Epitélio colunar estratificado.

Epitélio colunar pseudoestratificado

O **epitélio colunar pseudoestratificado** é composto de uma camada simples de células; entretanto, considerando que essas células apresentam forma e tamanho irregulares, seus núcleos estão localizados em níveis variados. Portanto, o epitélio parece ter várias camadas (Figs. 2.3D e 2.7). As células que se estendem desde a membrana basal até a superfície do epitélio colunar pseudoestratificado são **células epiteliais ciliadas** ou **não ciliadas** e **células caliciformes** (glândulas mucosas unicelulares). As **células basais** estão fixadas à membrana basal, mas não chegam à superfície do epitélio. Por divisão e diferenciação, as células basais substituem os outros tipos celulares epiteliais perdidos por atrito.

O epitélio colunar pseudoestratificado ciliado com células caliciformes reveste a maior parte da cavidade nasal, seios paranasais e nasofaringe, assim como trompas auditivas, traqueia e brônquios mais calibrosos. No sistema respiratório, as células caliciformes contribuem para a formação de uma película mucosa sobre o epitélio. Partículas de poeira no ar inalado ficam retidas

nesse muco, e a corrente criada pelas células ciliadas movimenta o muco com poeira para as aberturas do corpo. Um epitélio colunar pseudoestratificado com estereocílios, mas sem células caliciformes, reveste o ducto do epidídimo e o ducto deferente.

Epitélio de transição

O **epitélio de transição**, um tipo pseudoestratificado com aspectos variados, reveste órgãos ocos capazes de se distender consideravelmente, como a pelve e cálices renais, ureter, bexiga e uretra. O epitélio de transição também pode ser observado na conjuntiva palpebral, laringe e nasofaringe. *As células aumentam em tamanho, desde as “camadas” basais até as “camadas” superficiais do epitélio de transição.* O formato das células epiteliais depende do grau de distensão do órgão na época da fixação. Quando o epitélio se encontra sob pouca tensão, observam-se células grandes com “formato de travesseiro”; já as células mais profundas encontram-se menores com formatos irregulares (Figs. 2.3E e 2.8). Quando o epitélio é distendido, as células ficam achatadas e alongadas, diminuindo a altura total do epitélio.

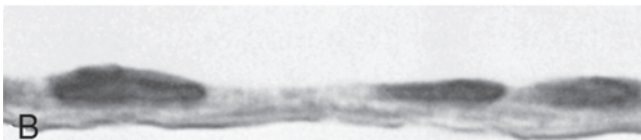
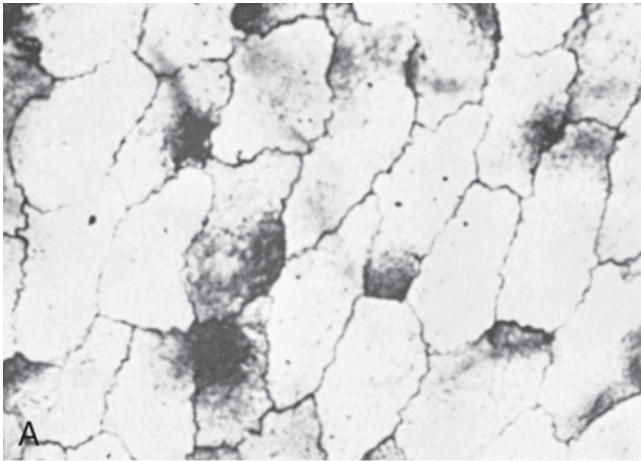


FIGURA 2.4 Epitélio escamoso simples. **A.** Visão superficial do mesotélio impregnado com prata, mesentério. Corante de prata ($\times 500$). **B.** Secção transversal do mesotélio, peritônio na superfície da bexiga. Hematoxilina e eosina ($\times 1.200$). (**B:** de Stinson AW, Brown EM. *Veterinary Histology Slide Sets*. East Lansing, MI: Michigan State University, Instructional Media Center, 1970.)

A superfície luminal das células do epitélio de transição apresenta um aspecto relativamente homogêneo ao microscópio óptico. Entretanto, nas micrografias eletrônicas, observam-se áreas de plasmalema espessado (*placas*) firmemente fixadas por inúmeros filamentos citoplasmáticos na superfície luminal da célula. A região entre as placas de membrana é uma membrana celular normal. Quando a bexiga se contrai, as placas se dobram juntas, de

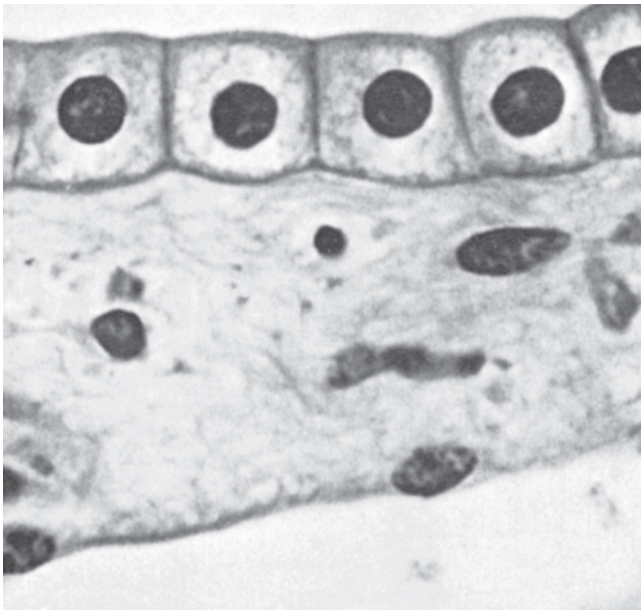


FIGURA 2.5 Epitélio cuboide simples, duto coletor, rim (cavalo). Hematoxilina e eosina ($\times 900$).

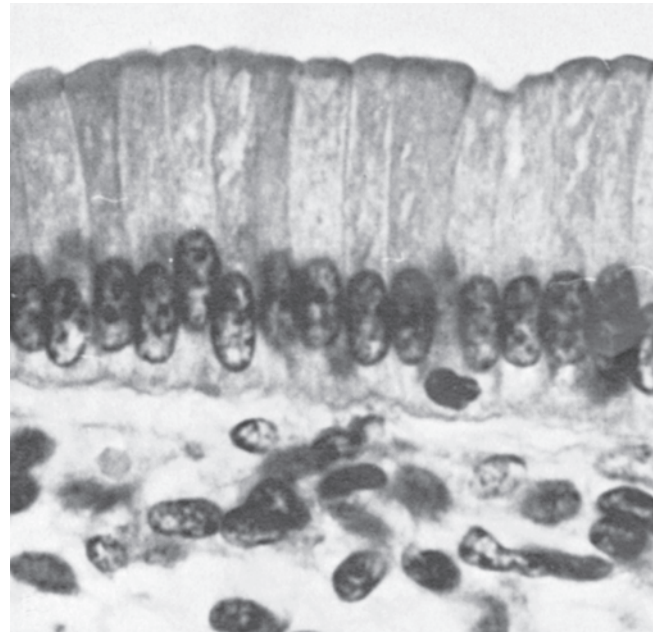


FIGURA 2.6 Epitélio colunar simples que reveste a vesícula biliar (porco). Hematoxilina e eosina ($\times 900$).

forma muito parecida com uma dobradiça, formando cristas superficiais típicas de epitélio de transição. Com a distensão, as placas se desdobram, permitindo a expansão da superfície luminal.

O epitélio superficial da bexiga é uma barreira para a difusão de água desde o tecido subepitelial até a urina hipertônica armazenada no lúmen. A evidência morfológica dessa barreira de difusão é (a) a espessura aumentada da lâmina externa da membrana celular trilaminar, em comparação à lâmina interna; (b) uma concentração de tonofilamentos imediatamente abaixo da superfície luminal; e (c) complexos juncionais localizados entre as células superficiais adjacentes que impedem a difusão intercelular.

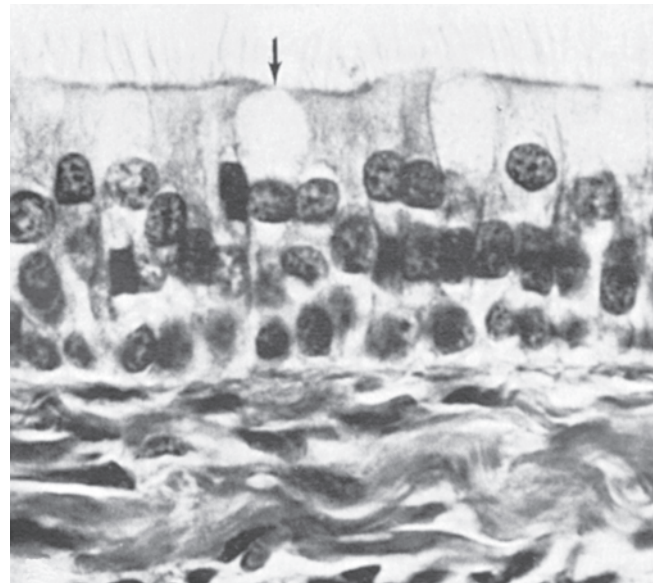


FIGURA 2.7 Epitélio colunar pseudoestratificado com cílios e células caliciformes, traqueia (cão). A seta aponta para uma célula caliciforme. Hematoxilina e eosina ($\times 1.200$).

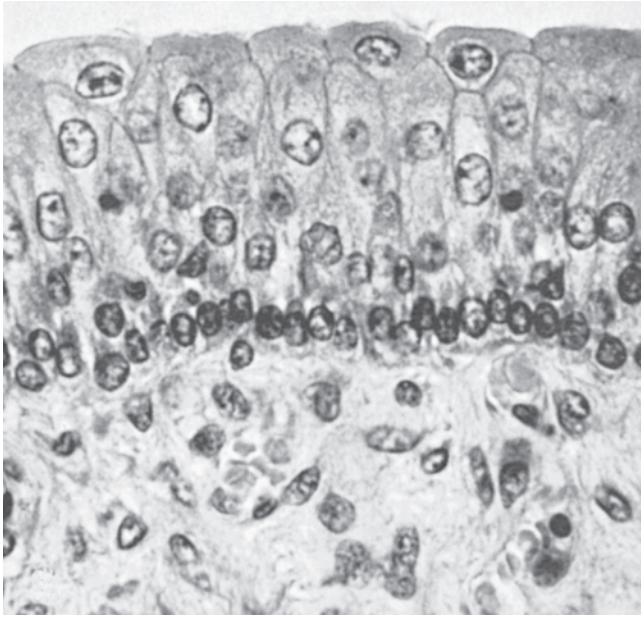


FIGURA 2.8 Epitélio de transição, bexiga (porco). Hematoxilina e eosina (X 480). Observe as células epiteliais superficiais em formato de traveseiro que surgem ocasionalmente; note também que as células aumentam de tamanho à medida que se aproximam da superfície livre.

Estudos detalhados do epitélio de transição indicam que, quando o epitélio está relaxado, as células se alongam e se sobrepõem, fazendo com que o epitélio pareça ter várias camadas. Todas as células do epitélio de transição permanecem fixas à membrana basal por processos citoplasmáticos finos, de forma muito parecida ao que ocorre no epitélio colunar pseudoestratificado (Fig. 2.3E). Essa fixação permite que as células formem um alinhamento paralelo quando a bexiga é distendida; assim, observa-se um número menor de camadas celulares.

Epitélio escamoso estratificado

O epitélio escamoso estratificado possui várias camadas celulares, mas apenas as células superficiais têm forma escamosa (Fig. 2.3F). Existem dois tipos de epitélio escamoso estratificado (Fig. 2.9). O **epitélio escamoso estratificado queratinizado** possui células na camada superficial que perderam seus núcleos e estão repletas de queratina, uma proteína resistente à água que forma uma barreira protetora contra as forças destrutivas do ambiente. No **epitélio escamoso estratificado não queratinizado**, ao contrário do que diz o nome, a queratina está presente nas células epiteliais. De maneira oposta ao que ocorre no epitélio queratinizado, as células superficiais achatadas conservam seus núcleos.

O epitélio escamoso estratificado apresenta três a cinco camadas celulares (ver também Capítulo 16). A camada mais profunda das células próximas à membrana basal é o **estrato basal** (Figs. 2.3F e 2.9), que é uma camada simples de células cubóides a colunares. As células do estrato basal são mitoticamente ativas e dão origem às células que avançam até as camadas superiores do epitélio.

A camada seguinte é o **estrato espinhoso** (Fig. 2.9), composto por um número variável de camadas de células poliédri-

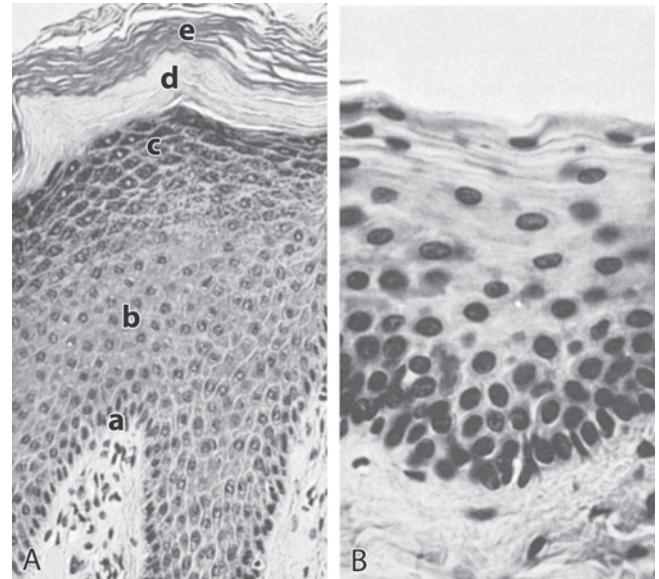


FIGURA 2.9 Epitélio escamoso estratificado. **A.** Epitélio escamoso estratificado queratinizado, pele de teto (vaca). Estrato basal (a), estrato espinhoso (b), estrato granuloso (c), estrato lúcido (d), estrato córneo (e). Hematoxilina e eosina (X 150) **B.** Epitélio escamoso estratificado não queratinizado, lábio (gato). Hematoxilina e eosina (X 380).

cas firmemente aderidas entre si por inúmeros **desmossomos** (**máculas aderentes**). Em preparações histológicas de rotina, o citoplasma entre as inserções desmossômicas encolhe e, onde as células ficam aderidas, pequenos processos espinhosos irradiam da superfície celular. Esse aspecto originou o nome da camada – estrato espinhoso ou “camada espinhosa”. Esse processo espinhoso contém **filamentos de ceratoialina**, denominados **tonofilamentos**, que são condensados no local dos desmossomos (Fig. 16.4).

À medida que as células do estrato espinhoso se movimentam na direção da superfície, elas ficam mais achatadas e acumulam **grânulos de querato-hialina** e **grânulos lamelares** em seu citoplasma. Essa camada celular, conhecida como **estrato granuloso**, está ausente no epitélio escamoso estratificado não queratinizado e nas formas queratinizadas que produzem queratina dura, como as observadas na muralha do casco e no chifre de ruminantes.

O **estrato lúcido** ocorre apenas em regiões cutâneas sem pelos (Fig. 2.9). Essa camada de células queratinizadas achatadas entre o estrato granuloso e o estrato córneo tem aspecto translúcido, uma vez que contém **eleidina**, uma proteína similar à queratina, mas com afinidade diferente por corantes histológicos.

A camada mais externa do epitélio escamoso estratificado queratinizado é o **estrato córneo**, que é formado por células queratinizadas mortas que são razoavelmente resistentes a irritantes ambientais. Para alcançar o estado queratinizado, as células epiteliais passam por uma série de transformações à medida que avançam do estrato basal em direção ao estrato córneo. O processo de **queratinização** envolve o desaparecimento gradual dos núcleos, complexos de Golgi e mitocôndrias, juntamente a redução da atividade lisossômica e concomitante acúmulo de **tonofilamentos**. As células do estrato basal são ricas em polirri-

bossomos, que participam da síntese de citoqueratina. Conforme essas células germinativas avançam em direção ao estrato espinhoso, os tonofilamentos se condensam em feixes visíveis ao microscópio óptico (**tonofibrilas**), aderindo aos desmossomos. As células no estrato granuloso são planas e contêm numerosos **grânulos de ceratoialina** não ligados a membrana, que podem ser facilmente observados por meio do microscópio óptico. Ao microscópio eletrônico, observa-se que os tonofilamentos se estendem até a periferia da célula, mesclando-se com os grânulos. As células do estrato granuloso também contêm grânulos ligados à membrana ovais únicos (100 a 500 nm), compostos de lamelas claras e escuras. Esses **grânulos lamelares** derivados de Golgi (**grânulos revestidos por membrana**) estão localizados na periferia da célula. No momento em que as células alcançam o estrato lúcido, já estão mais alongadas e achatadas, e todas as organelas desapareceram. Com o microscópio óptico, é possível visualizar apenas o delineamento celular, assim como o aspecto homogêneo do citoplasma. O exame ultraestrutural revela tonofilamentos densamente compactados e mergulhados em uma matriz densa que provavelmente é derivada dos grânulos de ceratoialina. No estrato córneo, o conteúdo dos grânulos lamelares é secretado por exocitose, dando origem à substância intercelular presente entre as células do estrato córneo. Essa substância é um componente das propriedades de barreira do epitélio. E, eventualmente grupos de células na camada mais externa do estrato córneo se soltam e se separam. Esse processo dá origem ao termo descritivo: **estrato disjuncto**.

O estrato córneo não está presente no epitélio escamoso estratificado não queratinizado encontrado nas superfícies úmidas. A camada de células com queratina que não perdem seus núcleos durante a migração até a superfície do epitélio é chamada **estrato superficial**.

Epitélio cuboide estratificado

O **epitélio cuboide estratificado** é composto de duas ou mais camadas de células com uma camada superficial de células cuboides típicas. Frequentemente, esse tipo de epitélio ocorre na forma de um nítido epitélio com dupla camada que reveste os dutos excretórios das glândulas (Figs. 2.3G e 2.10).

Epitélio colunar estratificado

O **epitélio colunar estratificado** possui diversas camadas de células. A camada superficial de células prismáticas altas não se estende até a membrana basal (Figs. 2.3H e 2.11). As camadas mais profundas são compostas de células poliédricas menores que não chegam à superfície. Esse tipo de epitélio pode revestir a parte distal da uretra, na forma de áreas circunscritas em um epitélio de transição, nos dutos parotídeos e mandibulares e no saco e duto lacrimais.

Epitélio sensitivo

Os **epitélios sensitivos** contêm células de sustentação (sustentaculares) e células receptoras especiais e são encontrados na retina, ouvido interno, mucosa olfatória e botões gustativos. Esses epitélios, altamente especializados, promovem mediação dos sentidos da visão, audição, equilíbrio, olfato e paladar, e estão descritos com detalhes nos Capítulos 9, 10, 17 e 18.

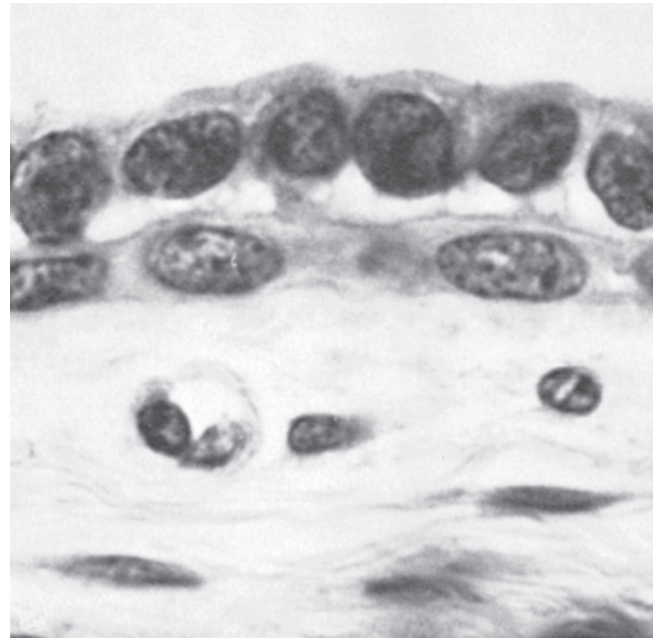


FIGURA 2.10 Epitélio cuboide estratificado (de duas camadas), duto da glândula carpal (porco). Hematoxilina e eosina (X 1.400).

EPITÉLIO GLANDULAR E GLÂNDULAS

As células secretoras das glândulas endócrinas e exócrinas constituem o **epitélio glandular**. Essas células são derivadas da proliferação das células epiteliais superficiais no tecido conjuntivo subjacente. A **glândula** é uma estrutura que pode consistir exclusivamente em epitélio glandular ou pode conter um com-

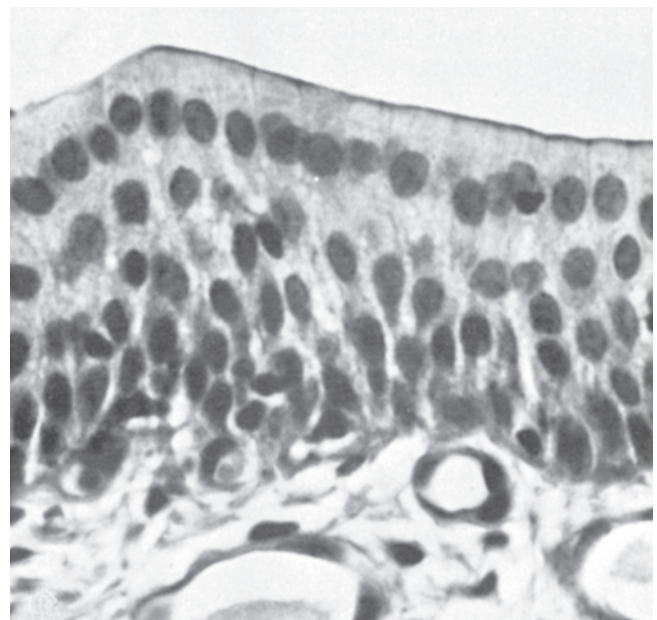


FIGURA 2.11 Epitélio colunar estratificado, uretra peniana (cavalo). Hematoxilina e eosina (X 620). Observe que as células superficiais são colunares e que os núcleos formam uma fileira razoavelmente regular.

plexo sistema de dutos, revestido por epitélio de superfície e uma estrutura de sustentação de tecido conjuntivo (**estroma**). A maioria dos órgãos possui glândulas, de uma forma ou de outra.

Classificação das glândulas

As glândulas são classificadas com base nas **características morfológicas**, na **natureza do produto secretado** e no **modo de liberação do produto secretado** (Quadro 2.3).

Características morfológicas

As **glândulas unicelulares** consistem em uma célula secretora isolada em um epitélio superficial não secretório. Um exemplo desse tipo de glândula é a **célula caliciforme**, uma célula epitelial especializada produtora de **mucinógeno**, que é liberado na superfície epitelial na forma de **mucina**, um componente do **muco**. Enquanto esse material está sendo sintetizado, ele ocupa e expande a parte apical da célula e força o núcleo a se deslocar para a parte basal mais fina, conferindo à célula seu formato característico de cálice (Fig. 2.7). Glândulas endócrinas unicelulares estão dispersas por todos os revestimentos epiteliais dos órgãos tubulares dos sistemas gastrointestinal, respiratório, urinário e reprodutivo, bem como em diversos outros órgãos (glândula adrenal, rim e glândula tireoide). Essas células são denominadas **células APUD**, uma vez que se caracterizam pela captura de precursores aminados e sua subsequente descarboxilação no processo de síntese de aminas e hormônios peptídicos (*Amine Precursor Uptake and Decarboxylation*/captura e descarboxilação de precursores aminas). As células APUD estão descritas em detalhes no Capítulo 15.

As **glândulas multicelulares** possuem mais de uma célula, e a maioria das glândulas se enquadra nessa classificação. Essas glândulas podem ocorrer na forma de um aglomerado de apenas poucas células secretoras no interior de um epitélio superficial, formando **glândulas intraepiteliais**, ou como grandes acúmulos de células que proliferaram no tecido conjuntivo subjacente, formando **glândulas extraepiteliais**.

As **glândulas endócrinas** são glândulas multicelulares que não possuem um sistema de dutos para transportar o produto secretório até os locais de utilização. Em vez disso, os produtos

secretórios, também com frequência denominados **hormônios**, são liberados diretamente no líquido intercelular, de onde são transportados para seu local de ação pelo sangue e pela linfa.

As **glândulas exócrinas** são glândulas multicelulares que possuem um sistema de dutos por meio dos quais seus produtos secretórios são transportados até os locais de utilização. Essas glândulas são **glândulas simples**, que consistem em uma ou várias unidades secretórias conectadas à superfície por meio de um duto não ramificado, ou **glândulas compostas**, com muitas unidades secretórias que se esvaziam em um sistema dutal intensamente ramificado.

Glândulas simples

As **glândulas exócrinas simples** possuem unidades secretórias de vários formatos e disposições. As **glândulas tubulares retas simples**, como aquelas presentes no intestino grosso, avançam por um curso retilíneo e não ramificado no tecido circunjacente e se abrem diretamente na superfície (Figs. 2.12A e 2.13). As **glândulas tubulares enoveladas simples** possuem uma parte terminal enovelada ou contornada. Nas seções histológicas, a unidade secretória é representada por um aglomerado de perfis seccionados transversalmente (Figs. 2.12B e 2.14). As glândulas sudoríparas da pele são bons exemplos desse tipo de glândula. As **glândulas tubulares ramificadas simples** possuem uma parte terminal ramificada (Figs. 2.12C e 2.15). Os ramos convergem para um mesmo duto nas proximidades da abertura para a superfície, e as duas partes são revestidas de células secretórias. As glândulas do estômago são tubulares ramificadas simples típicas.

As **glândulas alveolares simples** e **acinares simples** são similares, visto que possuem uma unidade secretória esférica aumentada, conectada à superfície por um duto curto (Figs. 2.12D, 2.12E e 2.16). O lúmen do **ácino** é pequeno e estreito, mas o do **alvéolo** é grande e distendido (Fig. 2.17). As glândulas alveolares simples e acinares simples são raras; algumas glândulas sebáceas são do tipo acinar simples, enquanto as alveolares simples são encontradas no sistema respiratório da galinha. **Glândulas acinares ramificadas simples** e **alveolares ramificadas simples** são mais comuns do que as não ramificadas. Nesses tipos ra-

QUADRO 2.3 Classificação das glândulas

Com base nas características morfológicas

Glândulas unicelulares
Glândulas multicelulares
 Intraepiteliais
 Extraepiteliais
 Endócrinas
 Exócrinas
 Simples
 Tubulares – retas, enoveladas, ramificadas
 Acinares/alveolares – simples, ramificadas
 Tubuloacinares/tubuloalveolares
 Compostas
 Tubulares
 Acinares/alveolares
 Tubuloacinares/tubuloalveolares

Com base na natureza do produto secretado

Serosas
Mucosas
Seromucosas (mistas)

Com base no modo de liberação do produto secretado

Merócrinas (écrinas)
Apócrinas
Holócrinas
Citócrinas

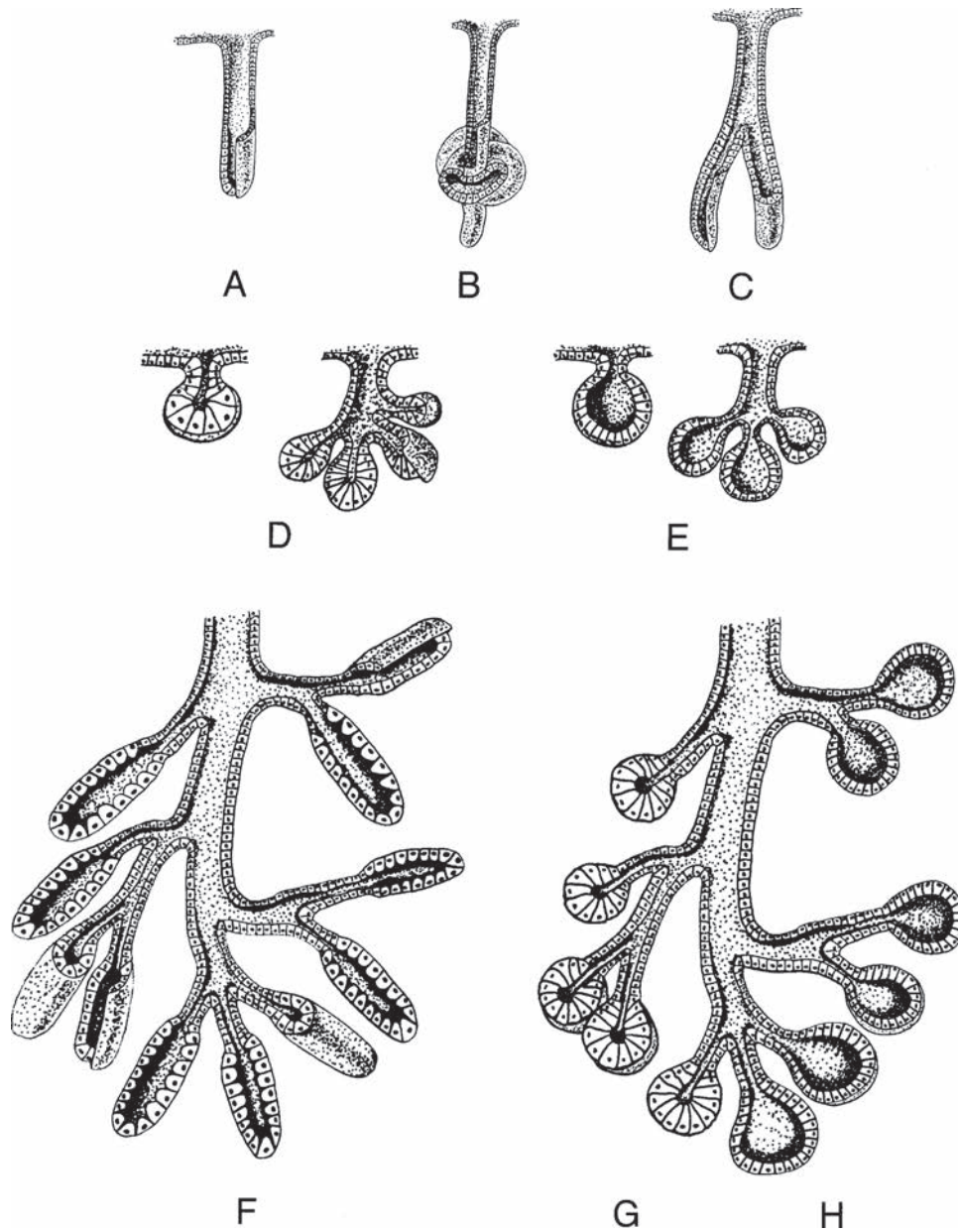


FIGURA 2.12 Ilustrações esquemáticas dos tipos de glândulas exócrinas. **A.** Glândula tubular simples. **B.** Glândula tubular enovelada simples. **C.** Glândula tubular ramificada simples. **D.** Glândula acinar simples e glândula acinar ramificada simples. **E.** Glândula alveolar simples e glândula alveolar ramificada simples. **F.** Glândula tubular composta. **G.** Glândula acinar composta. **H.** Glândula alveolar composta. Glândulas tubuloacinares/tubuloalveolares compostas possuem um conjunto de unidades secretórias acinares/alveolares ou unidades secretórias tubulares "tampadas" por ácinos ou alvéolos.

mificados, dois ou mais ácinos ou alvéolos ocorrem conjuntamente, e seu produto secretório é esvaziado por meio de um duto comum (Fig. 2.12D e E). Muitas das maiores glândulas sebáceas da pele são do tipo acinar ramificado simples. Glândulas alveolares ramificadas simples são encontradas no sistema respiratório da galinha.

Glândulas tubuloacinares simples e tubuloalveolares simples possuem unidades secretórias compostas de uma parte tubular com um ácino ou alvéolo terminal e ocorrem apenas na

forma ramificada. As glândulas salivares menores que se esvaziam na cavidade oral são desse tipo.

Glândulas compostas

As **glândulas compostas** contêm os mesmos tipos de unidades secretórias observadas nas glândulas simples, mas possuem um *sistema dotal elaborado que se ramifica diversas vezes*. As glândulas compostas são classificadas como tubulares, acinares, alveolares, tubuloacinares ou tubuloalveolares. Exemplificando,



FIGURA 2.13 Glândulas tubulares simples. Intestino grosso (cão). Hematoxilina e eosina (× 120).

uma glândula com um sistema dutal intensamente ramificado, cujas unidades secretórias consistem em túbulos de epitélio glandular, seria classificada como **tubular composta**, enquanto uma **glândula tubuloacinar composta** contém um conjunto de unidades secretórias acinares e tubulares ou unidades secretórias tubulares com ácinos terminais. As Figuras 2.12F, G e H e a Figura 2.18 ilustram os diversos tipos de unidades e dutos secretórios observados nas glândulas compostas.

Parênquima. As glândulas compostas possuem unidades e dutos secretórios, coletivamente chamados **parênquima**; os elementos do tecido de sustentação ou conjuntivo constituem o **estroma**. Glândulas grandes são parcial ou completamente divididas em **lobos**, que são unidades estruturais amplas e facilmente reconhecíveis. Os lobos também são subdivididos por um tecido conjuntivo em **lóbulos**, que, por sua vez, se compõem de numerosas **unidades secretórias** (Fig. 2.18). Algumas das glândulas compostas menores possuem apenas lóbulos e unidades secretórias. Os diversos segmentos do sistema dutal das glândulas compostas são identificados em razão de sua localização no interior da glândula.

O produto secretório produzido nos túbulos, ácinos ou alvéolos de uma glândula composta flui primeiramente para um **duto intralobular**, em geral localizado no centro do lóbulo.



FIGURA 2.14 Glândula tubular enovelada simples. Glândula ceruminosa, canal auditivo (vaca). Hematoxilina e eosina (× 120).

Os dutos intralobulares continuam como **dutos interlobulares** ao emergirem do lóbulo e penetrarem no tecido conjuntivo interlobular. Os dutos interlobulares convergem para formar grandes **dutos lobares**, que drenam os lobos individuais da glândula. O **duto principal** é formado pela convergência dos dutos lobares (Fig. 2.18).

Em algumas glândulas, como a salivar parótida, partes dos dutos intralobulares também participam da liberação do produto secretório e, portanto, são denominados **dutos secretórios**. Esses dutos também são chamados **dutos estriados**, uma vez que suas células contêm muitas mitocôndrias orientadas perpendicularmente ao eixo longitudinal da célula e localizadas entre pregas do plasmalema basal, o que fornece a essas células um aspecto estriado (Fig. 2.18G). Os **dutos intercalados** são pequenos dutos intralobulares não secretórios que ligam a unidade secretória ao duto secretório (estriado) (Fig. 2.18C e E). Os dutos intercalados são conspícuos na glândula salivar parótida e também estão presentes nas glândulas salivares mandibulares e sublinguais e no pâncreas.

A denominação geral **duto excretório** descreve os dutos previamente mencionados que servem apenas para transportar o

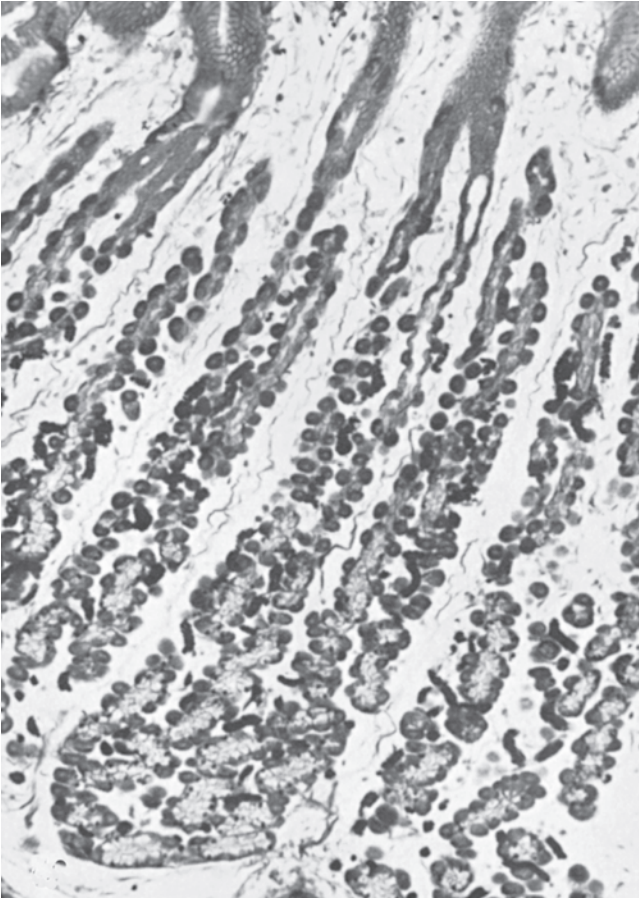


FIGURA 2.15 Glândulas tubulares ramificadas simples. Fundo do estômago (cão). Hematoxilina e eosina ($\times 120$).

produto secretório até o local de utilização. Ao contrário dos dutos secretórios, esses dutos não participam da liberação do produto secretório.

Estroma. O estroma das glândulas compostas possui uma cápsula e uma estrutura de sustentação interna. A **cápsula**, composta de colágeno e fibras reticulares elásticas, circunda completamente a glândula e origina os folhetos de tecido conjuntivo (**septos**) ou fitas (**trabéculas**) que se estendem profundamente no parênquima. Os septos definem claramente os lobos e lóbulos e proporcionam sustentação para os diversos dutos lobares e interlobulares. As **fibras reticulares** simples circundam as unidades secretórias individuais.

Natureza do produto secretório

Tanto as glândulas simples quanto as compostas podem ser classificadas como mucosas, serosas ou seromucosas (mistas), com base na natureza do produto secretório. As **glândulas serosas** produzem um produto aquoso e ralo. As células das unidades secretórias comumente possuem núcleos esféricos nas proximidades do centro celular, e o citoplasma apical é repleto de pequenos grânulos secretórios (Fig. 2.18F). Esses grânulos são precursores das enzimas produzidas por muitas das glândulas serosas, sendo denominados **grânulos de zimógeno**. A glândula salivar parótida e a parte exócrina do pâncreas são glândulas serosas típicas.

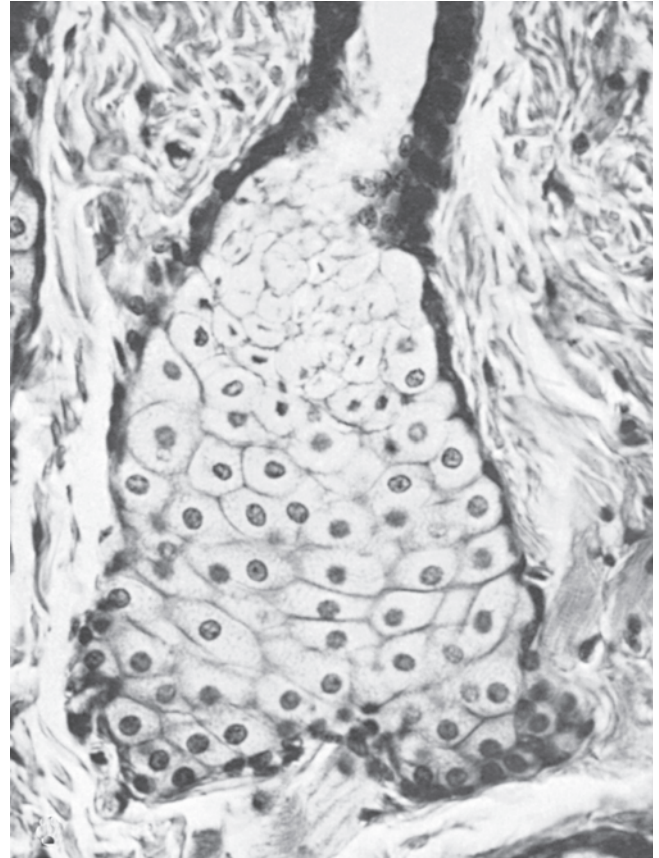


FIGURA 2.16 Glândula acinar simples. Glândula sebácea, narina (cavalo). Hematoxilina e eosina ($\times 300$).

Glândulas mucosas produzem uma secreção densa e viscosa (**mucina**), ajudando na formação de uma cobertura protetora sobre o revestimento de órgãos ocos que se comunicam com o exterior do corpo (Fig. 2.18B). Essa cobertura protetora chama-se **muco** e contém restos de células epiteliais e de leucócitos, além de mucina. As células das unidades secretoras de muco são repletas de **mucinógeno**, o precursor da **mucina**, que se cora de maneira tênue com hematoxilina e eosina. Os núcleos encontram-se deslocados na direção da parte basal da célula e, em geral, achatados contra a membrana celular.

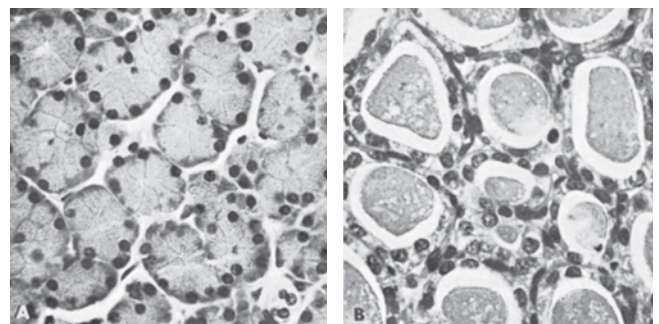


FIGURA 2.17 Tipos de unidades secretórias. **A.** Ácinos, caracterizados por um pequeno lúmen, glândula salivar parótida (cavalo). Hematoxilina e eosina ($\times 480$). **B.** Alvéolos, glândula mamária (porca). Observe o grande lúmen. Hematoxilina e eosina ($\times 480$).

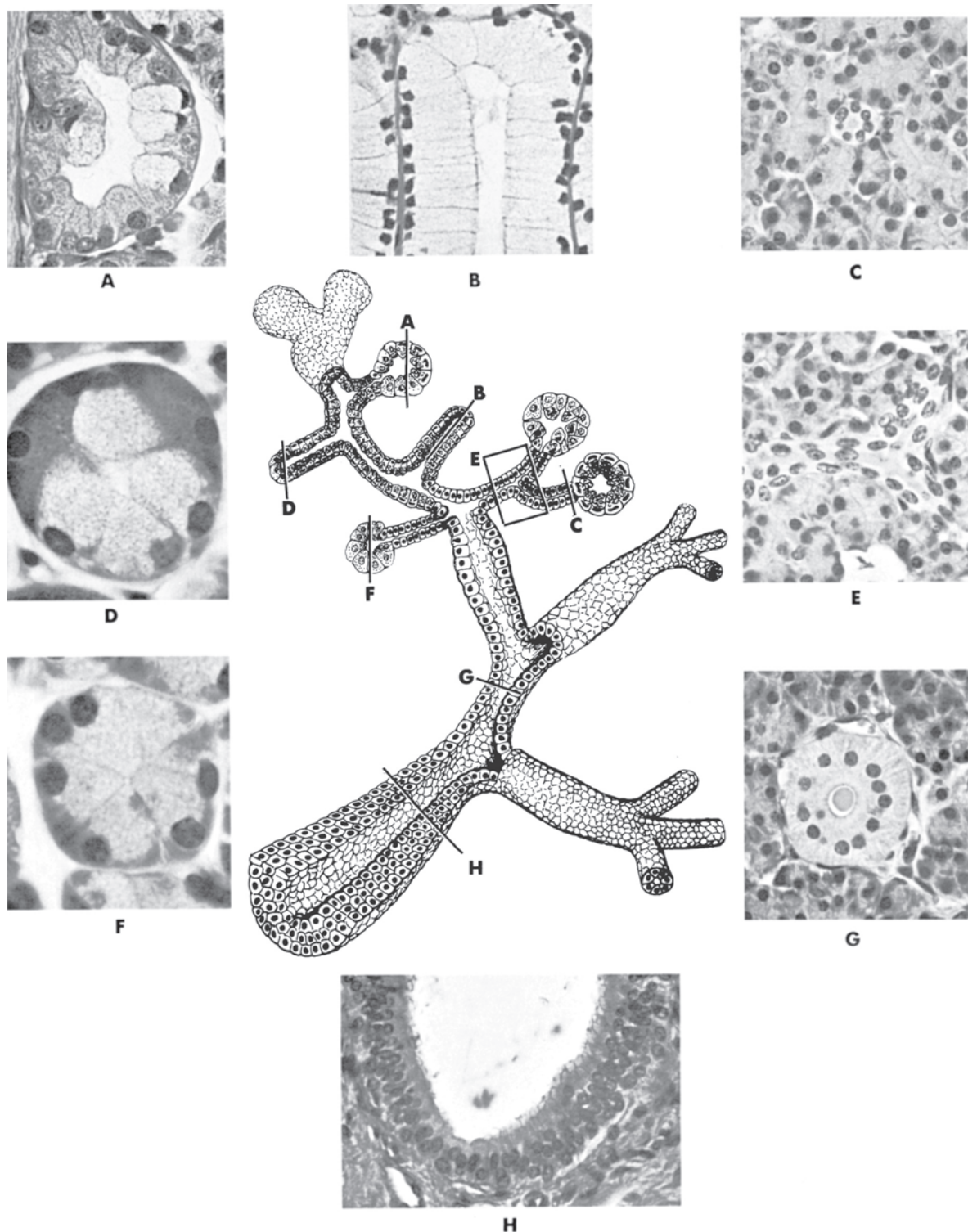


FIGURA 2.18 Composição de ilustração esquemática e micrografias do sistema dutal e de unidades secretórias de uma glândula composta. As micrografias correspondem às áreas marcadas com A até H. **A.** Alvéolo seromucoso, traqueia (porco). Tricromo ($\times 600$). **B.** Unidade secretória tubular mucosa, glândula bulbouretral (touro). Hematoxilina e eosina ($\times 480$). **C.** Secção transversal do duto intercalado, glândula salivar parótida (cavalo). Hematoxilina e eosina ($\times 480$). **D.** Ácino mucoso com meias-luas serosas, glândula salivar seromucosa (cavalo). Hematoxilina e eosina ($\times 1.000$). **E.** Secção longitudinal por meio de duto intercalado, glândula salivar parótida (cavalo). Hematoxilina e eosina ($\times 480$). **F.** Ácino seroso, glândula salivar parótida (cavalo). Hematoxilina e eosina ($\times 1.200$). **G.** Duto intralobular estriado, glândula salivar parótida (cavalo). Hematoxilina e eosina ($\times 480$). **H.** Duto interlobular, glândula salivar mandibular (cão). Hematoxilina e eosina ($\times 300$). (Ilustração de Stinson AW, Brown EM. *Veterinary Histology Slide Sets*. East Lansing, MI: Michigan State University, Instructional Media Center, 1970.)

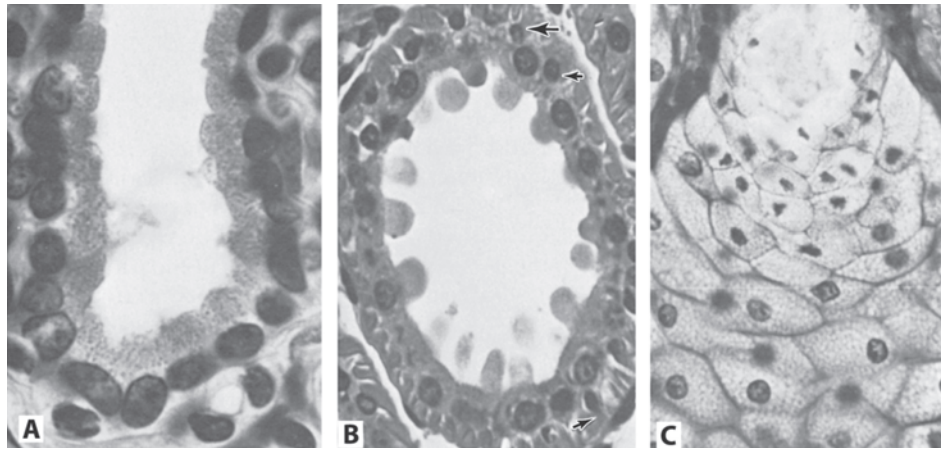


FIGURA 2.19 Unidades secretórias ilustrando as diversas formas de liberação do produto secretório. **A.** Glândula merócrina (écrina), próstata (cão). Hematoxilina e eosina (× 1.200). **B.** Glândula sudorípara apócrina, pele (porco), com células mioepiteliais (setas). Hematoxilina e eosina (× 610). **C.** Glândula holócrina, glândula sebácea (cavalo). Hematoxilina e eosina (× 480).

Glândulas que contêm células mucosas e serosas são descritas como **seromucosas**, **mucosserosas** ou simplesmente “**mistas**”. As combinações desses dois tipos de células variam de forma considerável conforme a glândula. Algumas unidades secretórias possuem células serosas e mucosas entremeadas (Fig. 2.18A). Outras glândulas seromucosas são compostas de uma mistura de ácinos inteiramente mucosos com ácinos inteiramente serosos, em vez de ácinos com algumas células serosas e outras mucosas. Em geral, as células serosas estão localizadas na periferia da unidade secretória mucosa, sendo células semilunares ou em forma de crescente chamadas **meias-luas serosas** (Fig. 2.18D). Essas células esvaziam seu produto secretório seroso no lúmen da unidade secretória, por meio de pequenos canais entre as células mucosas chamados **canalículos intercelulares**. Algumas glândulas tubuloacinares seromucosas possuem uma unidade tubular mucosa com um ácino seroso terminal.

Modo de liberação do produto secretório

O mecanismo pelo qual o produto secretório é liberado da célula forma a base para uma terceira classificação das glândulas. Existem quatro formas de liberação do produto: merócrina ou écrina, apócrina, holócrina e citócrina.

Durante o modo de secreção **merócrino** (às vezes chamado **écrino**), o conteúdo de pequenos grânulos secretórios é liberado como produto secretório (Fig. 2.19A). Habitualmente, os grânulos secretórios estão envolvidos por uma membrana. Quando o grânulo secretório chega à superfície celular, sua membrana se funde com o plasmalema, liberando assim o produto secretório via **exocitose**.

No modo **apócrino** de secreção, um grande grânulo secretório isolado migra até o ápice celular no citoplasma. O plasmalema e uma parte do citoplasma vizinho circundam o grânulo. Eventualmente, o plasmalema sofre constrição por baixo do grânulo, fazendo com que a projeção que contém essa estrutura se saliente para o lúmen glandular (Fig. 2.19B). A constrição do plasmalema prossegue até que o grânulo revestido de membrana

e seu citoplasma e plasmalema acompanhantes sejam separados da célula, mantendo o restante do plasmalema celular intacto.

Glândulas apócrinas no estado secretório são facilmente identificáveis; contudo, quando estão na fase de repouso sem “gotículas” secretórias, é difícil diferenciá-las das glândulas merócrinas. A glândula mamária e as glândulas sudoríparas do corpo em geral são exemplos de glândulas apócrinas.

No modo **holócrino** de secreção, células inteiras são liberadas como produto secretório (Fig. 2.19C). As glândulas sebáceas da pele são glândulas holócrinas típicas. As células ficam repletas de grânulos lipídicos e se deslocam na direção do duto glandular; em seguida, as células se desintegram, causando a extrusão do seu conteúdo para o duto.

No modo **citócrino** de secreção, o material secretório é transferido de uma célula para o citoplasma de outra célula. Um exemplo é a epiderme, na qual melanócitos transferem o pigmento castanho (melanina) para o citoplasma dos queratinócitos.

Células mioepiteliais

Em algumas glândulas, as **células mioepiteliais** estão interpostas entre a base das células secretórias e a membrana basal. Como seu nome sugere, as células mioepiteliais apresentam características tanto de células musculares (filamentos de actina e miosina) quanto de células epiteliais (citoqueratina). Quando estimuladas, essas células se contraem e forçam a liberação do produto secretório das células epiteliais para o interior do sistema duto. As células mioepiteliais são especialmente bem desenvolvidas nas glândulas sudoríparas e nas glândulas mamárias (Fig. 2.19B). Na glândula mamária, as células mioepiteliais são estimuladas pela ocitocina.

LEITURAS SUGERIDAS

Bharadwaj MB, Calhoun ML. Histology of the urethral epithelium of domestic animals. *Am J Vet Res* 1959;20:841–851.

- Franke WW, Jahn L, Knapp AC. Cytokeratins and desmosomal proteins in certain epithelioid and nonepithelial cells. In: Osborn M, Weber K, eds. *Cytoskeletal Proteins in Tumor Diagnosis*. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory, 1989.
- Griep EB, Robbins ES. Epithelium. In: Weiss L, ed. *Cell and Tissue Biology*. 6th Ed. Baltimore: Urban & Schwarzenberg, Inc., 1988.
- Hashimoto K. The eccrine and apocrine glands and their function. In: Jarret A, ed. *The Physiology and Pathophysiology of the Skin*. New York: Academic Press, 1978:5.
- International Committee on Veterinary Gross Anatomical Nomenclature. *Nomina anatomica veterinaria*. 4th Ed. Ithaca, NY: International Committee on Veterinary Gross Anatomical Nomenclature, 1994.
- International Committee on Veterinary Histological Nomenclature. *Nomina histologica*. 2nd Ed. (revised). Ithaca, NY: International Committee on Veterinary Histological Nomenclature, 1994.
- Krstic RV. *General Histology of the Mammal*. New York: Springer-Verlag, 1985.
- Krstic RV. *Ultrastructure of the Mammalian Cell*. New York: Springer-Verlag, 1979.
- Martin BF, Wong YC. Development and maturation of the bladder epithelium of the guinea pig. *Acta Anat* 1981;110:359–375.
- Petry G, Amon H. Licht- und elektronenmikroskopische studien über struktur und dynamik des übergangsepithels. *Z Zellforsch* 1966;69:587.
- Phillips SJ, Griffin T. Scanning electron microscope evidence that human urothelium is a pseudostratified epithelium. *Anat Rec* 1985;211:153A.
- Severs JJ, Hicks RM. Analysis of membrane structure in transitional epithelium of rat urinary bladder. 2. The discoidal vesicles and Golgi apparatus: their role in luminal membrane biogenesis. *J Ultrastruct Res* 1979;69:279–296.

Tecidos conjuntivos e de sustentação

JO ANN EURELL
DAVID C. VAN SICKLE

Células do tecido conjuntivo

Células mesenquimatosas

Fibrócitos e fibroblastos

Células reticulares

Adipócitos

Perícitos

Mastócitos

Macrófagos

Plasmócitos

Células pigmentares

Outras células do tecido conjuntivo frouxo

Fibras do tecido conjuntivo

Fibras de colágeno

Fibras reticulares

Fibras elásticas

Proteínas adesivas fibrosas

Substância fundamental

Tecidos conjuntivos embrionários

Mesênquima

Tecido conjuntivo mucoso

Tecidos conjuntivos do adulto

Tecido conjuntivo frouxo

Tecido conjuntivo denso

Tecido conjuntivo denso irregular

Tecido conjuntivo denso regular

Tendões e ligamentos colágenos

Ligamentos elásticos

Tecido conjuntivo reticular

Tecido adiposo

Tecido adiposo branco

Tecido adiposo castanho

Tecidos de sustentação no adulto

Cartilagem

Células de cartilagem

Condroblasto

Condrócito

Matriz cartilaginosa

Classificação da cartilagem

Cartilagem hialina

Cartilagem elástica

Fibrocartilagem

Desenvolvimento da cartilagem

Nutrição da cartilagem

Osso

Células ósseas

Osteoblasto

Osteócito

Osteoclasto

Matriz óssea

Características estruturais e funcionais

Estrutura macroscópica

Preparação histológica

Estrutura microscópica

Osteogênese

Ossificação intramembranosa

Ossificação endocondral

Centro primário de ossificação

Centros secundários de ossificação

Crescimento no comprimento

Crescimento na espessura e circunferência

Modelagem óssea

Remodelagem óssea

Reparo de fraturas

Articulações

Articulações fibrosas

Articulações cartilaginosas

Articulações sinoviais

Tecidos conjuntivos e de sustentação conectam outros tecidos, proporcionam uma estrutura e sustentam o corpo inteiro por meio de cartilagem e ossos. Esses tecidos também desempenham um papel importante na termorregulação e nos mecanismos de defesa e reparo. Além disso, funcionam como reservatório para diversos hormônios e citocinas que têm papel importante no crescimento e desenvolvimento.

Praticamente todos os tecidos conjuntivos e de sustentação são derivados do mesoderma, que tem origem nos somitos e nas camadas laterais do mesoderma somático e esplâncnico. Ademais, as células da crista neural do ectoderma superficial formam o mesênquima cefálico, que subsequentemente se desenvolve até formar o tecido conjuntivo da parte rostral da cabeça. Os tecidos conjuntivos e de sustentação se compõem de **células, fibras e substância fundamental** amorfa em proporções variáveis. O mesênquima embrionário é um tecido conjuntivo peculiar, por não possuir fibras durante seu desenvolvimento inicial. Com base na ocorrência, os tecidos conjuntivos e de sustentação são classificados como embrionários ou adultos, com diversos subgrupos.

CÉLULAS DO TECIDO CONJUNTIVO

As células do tecido conjuntivo são diversificadas e exercem funções variadas, desde a produção de componentes do tecido conjuntivo até fagocitose e formação de anticorpos. Muitas células do tecido conjuntivo, como os fibrócitos, permanecem como células residentes em um local fixo dentro do tecido. Outras células de tecido conjuntivo, por exemplo os macrófagos, são capazes de se movimentar através do tecido, como células móveis ou perambulantes.

Células mesenquimatosas

Células mesenquimatosas têm forma irregular e apresentam múltiplos processos (Fig. 3.1). São menores que os fibroblastos e possuem uma quantidade menor de organelas citoplasmáticas. O núcleo grande e oval exibe um nucléolo conspicuo e uma cromatina fina. A população de células mesenquimatosas serve como reservatório de células pluripotentes que podem se diferenciar em outros tipos de células de tecido conjuntivo conforme necessário.

Fibrócitos e fibroblastos

A célula mais comum do tecido conjuntivo é o **fibrócito** (Fig. 3.2A). Em geral, os fibrócitos são células alongadas e fusiformes, com processos que fazem contato com células e fibras adjacentes. Seu núcleo heterocromático está circundado por uma escassa quantidade de citoplasma pálido.

Vesículas secretórias situadas no citoplasma vertem seu conteúdo (p. ex., procolágeno, proteoglicanos e proelastina) no microambiente circunjacente. Ao microscópio eletrônico de transmissão (MET), o citoplasma exibe um retículo endoplasmático rugoso (REr) disperso e um complexo de Golgi de pequenas dimensões. Também estão presentes ribossomos livres, mitocôndrias, lisossomos e vesículas. Nos processos celulares, podem ser observados filamentos de actina em forma de feixes. Os fibrócitos preservam a matriz do tecido conjuntivo, formando as fibras e renovando constantemente a substância fundamental.

Em comparação ao fibrócito, o **fibroblasto** apresenta um núcleo maior e mais eucromático e um citoplasma basofílico mais abundante (Fig. 3.2B). Ao ME, um REr abundante e um complexo de Golgi proeminente podem ser observados no citoplasma. Essas características estruturais indicam uma produção de matriz de tecido conjuntivo mais ativa, em comparação ao fibrócito. Os fibroblastos podem surgir diretamente de células mesenquimatosas indiferenciadas ou podem ser transformados a partir de fibrócitos, sob a influência de fatores microambientais (p. ex., citocinas). Em certas situações, os fibroblastos podem se diferenciar em células adiposas, condroblastos ou osteoblastos.

Miofibroblastos são células que contêm filamentos de actina associados a corpos densos; por essa razão, lembram células musculares lisas. Acredita-se que os miofibroblastos desempenhem um papel na contração da ferida durante o processo de cicatrização.

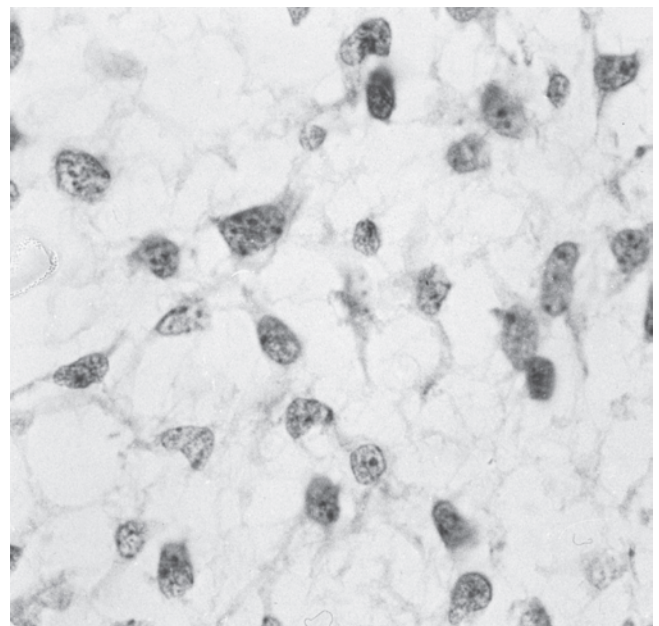


FIGURA 3.1 Mesênquima (embrião de rato). Observe as células mesenquimatosas esteladas em uma substância fundamental amorfa. Hematoxilina e eosina (× 800).

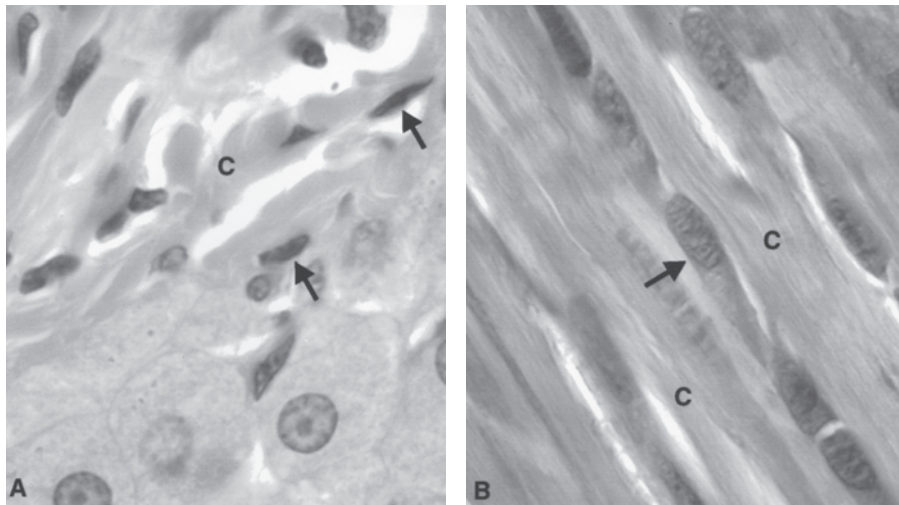


FIGURA 3.2 A. Fibrócitos (setas), fibras de colágeno (C), tecido conjuntivo, fígado (cão). B. Fibroblastos (seta), tendão (filhote de cão). As células estão localizadas entre fibras de colágeno (C). Hematoxilina e eosina ($\times 1.520$).

Células reticulares

As **células reticulares** são parecidas com o fibrócito (Fig. 3.3). São células estreladas com um núcleo esférico e citoplasma basofílico. As células reticulares produzem **fibras reticulares**, que formam a delicada rede estrutural de órgãos como os linfonodos, baço e medula óssea. Essas células são presas ao tecido e têm capacidade fagocitária. Não se deve confundir células reticulares com o reticulócito, um eritrócito imaturo.

Adipócitos

Os **adipócitos** também são chamados de células gordurosas ou células adiposas (Fig. 3.4). Adipócitos individuais ou grupos com várias células são componentes normais do tecido con-

juntivo frouxo; porém, quando os adipócitos superam em número outros tipos celulares, o tecido é denominado **tecido adiposo** (ver mais sobre tecido adiposo um pouco adiante neste capítulo). Os **adipócitos uniloculares** maduros são células esféricas ou poliédricas com até 120 μm de diâmetro. A maior parte da célula é formada por uma grande gotícula lipídica limitada por membrana e circundada por uma delgada camada de citoplasma. O núcleo celular encontra-se deslocado para a periferia pela gotícula lipídica, a qual é circundada por um citoplasma que contém um pequeno complexo de Golgi, mitocôndrias, RER e microfilamentos.

Por outro lado, os **adipócitos multiloculares** maduros contêm um núcleo localizado mais no centro e numerosas gotículas lipídicas no citoplasma (Fig. 3.5). Tanto o complexo de Golgi quanto o RER são quase imperceptíveis, mas é possível observar muitas mitocôndrias. A elevada concentração de citocromos nas

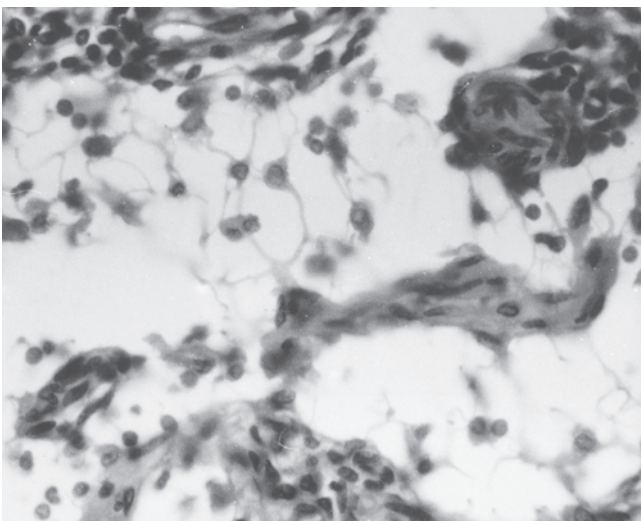


FIGURA 3.3 Tecido conjuntivo reticular, linfonodo (ovelha). Observe as inúmeras células reticulares interconectadas, que formam uma malha tridimensional. Hematoxilina e eosina ($\times 600$).

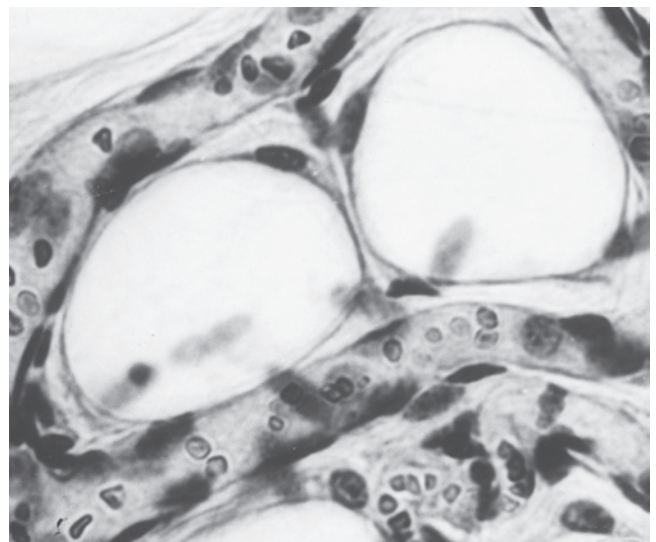


FIGURA 3.4 Dois adipócitos brancos circundados por capilares. Hematoxilina e eosina ($\times 630$). (Cortesia de A. Hansen.)

mitocôndrias é o principal fator responsável pela cor castanha de agregados de adipócitos multiloculares, que são chamados de gordura castanha (descrita um pouco mais adiante).

Adipócitos uniloculares geram energia química, enquanto os adipócitos multiloculares metabolizam o lipídio para produzir calor. A leptina, uma proteína transmembranosa produzida por adipócitos uniloculares, regula a quantidade de tecido adiposo no corpo. A termogenina, uma proteína transmembranosa presente nas mitocôndrias da gordura castanha, promove a “fuga” de prótons da síntese de 5'-trifosfato de adenosina (ATP) através de canais, direcionando-os, ao contrário, para a produção de calor.

Considerando que a gordura é dissolvida com rapidez pelos agentes de desidratação e/ou diafanização comumente utilizados na preparação de seções histológicas, as gotículas lipídicas apresentam-se como espaços vazios circundados por citoplasma (Fig. 3.4). Quando rapidamente processado, o lipídio pode ser preservado e corado com certos agentes, como o tetróxido de ósmio ou o corante Sudan III.

Perícitos

Os **perícitos**, também conhecidos como células de Rouget ou células periendoteliais, são células alongadas com localização adjacente ao endotélio de revestimento de capilares e vênulas pós-capilares. As células ficam circundadas pela lâmina basal do vaso sanguíneo, frequentemente fazendo contato com as células endoteliais subjacentes por processos que se estendem ao longo da lâmina. Os perícitos são semelhantes aos fibrócitos, mas possuem filamentos contráteis similares aos do músculo liso. As funções propostas para eles são: regulação do fluxo sanguíneo capilar; função de células mesenquimatosas pluripotentes com capacidade específica de formar células musculares lisas vasculares; fagocitose; e regulação de crescimento capilar de novo. Os perícitos também têm a capacidade de diferenciar-se em adipócitos, osteoblastos e fagócitos.

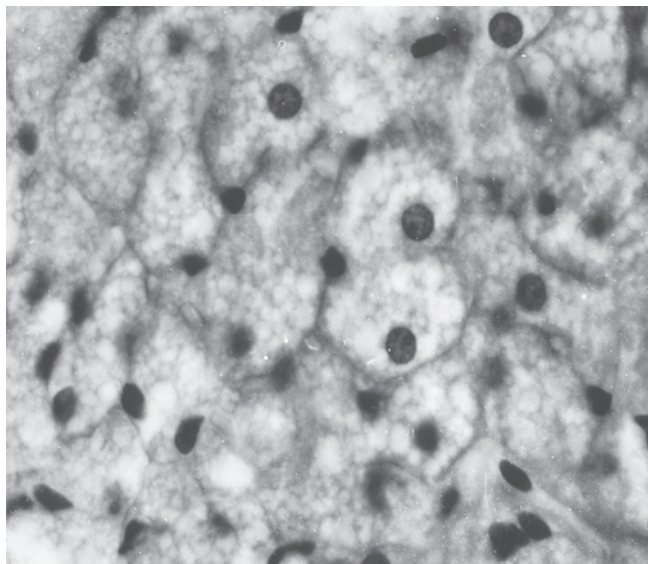


FIGURA 3.5 Tecido adiposo castanho. Observe as pequenas e numerosas inclusões lipídicas nos adipócitos multiloculares. Hematoxilina e eosina ($\times 600$).

Mastócitos

Os **mastócitos** são comuns no tecido conjuntivo frouxo, especialmente em torno das terminações nervosas e microcirculação. As células são observadas na derme cutânea e no tecido conjuntivo do trato respiratório e sistema gastrointestinal.

Os mastócitos consistem em células grandes, polimórficas, esféricas ou ovóides com um núcleo conspicuo e de localização central. O citoplasma apresenta diversos grânulos secretórios (Fig. 3.6). Essas células podem ser identificadas pelo método imuno-histoquímico ou com um **corante metacromático**, que tem a capacidade de corar elementos de uma célula ou matriz com cor diferente daquela da solução do corante (p. ex., azul de toluidina, um corante azul que cora em vermelho os grânulos que contêm heparina). Ao ME, os grânulos dos mastócitos são estruturas limitadas por membrana e exibem característica cristalina, lamelar ou granular fina. O citoplasma remanescente possui um extenso complexo de Golgi, cisternas de RER, ribossomos livres e mitocôndrias.

Os grânulos dos mastócitos contêm histamina, heparina e diversas proteases. A **histamina**, uma amina biogênica, é uma substância vasoconstritora que promove o aumento da permeabilidade nas pequenas vênulas, o que permite o vazamento do plasma, resultando em edema tissular. Essa reação inflamatória localizada tem por objetivo eliminar com rapidez antígenos estranhos. A histamina também estimula a contração da musculatura lisa nas vias aéreas menores. A **heparina**, um glicosaminoglicano, tem ação anticoagulante; acredita-se que essa substância estimule a angiogênese. Os mastócitos podem ser ativados para liberar seu conteúdo (i. e., desgranular) por estímulos físicos, como trauma ou luz solar; estímulos imunogênicos, como imunoglobulina (Ig) E, complemento ou citocinas; e estímulos neurogênicos, como neuropeptídeos.

Três populações de mastócitos podem ser definidas com base no conteúdo de proteases. O **mastócito mucoso** (MC_T) contém apenas triptase, enquanto o **mastócito de tecido conjuntivo** (MC_{TC}) contém triptase, quimase, carboxipeptidase e catepsina. Um terceiro tipo de mastócito (MC_C) possui quimase e carboxipeptidase. Cães e gatos têm cerca de 70% de células MC_{TC} . As proteases podem destruir as células e a matriz tissular próximas e ativar os componentes do complemento. Produtos do ácido araquidônico (leucotrienos) e citocinas (p. ex., várias interleucinas,

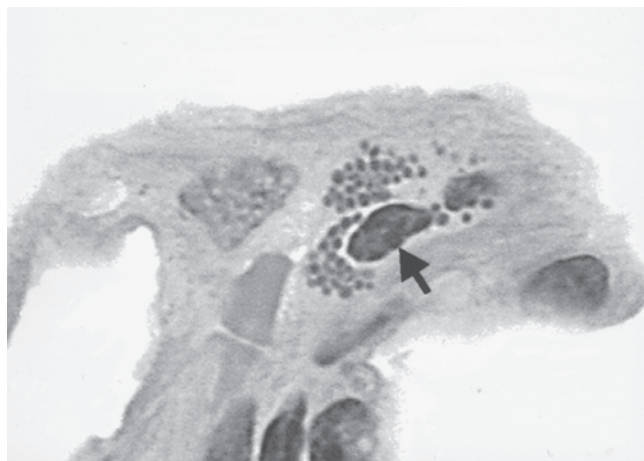


FIGURA 3.6 Mastócito (seta), pulmão (coelho). Observe os grânulos característicos. Hematoxilina e eosina, secção em bloco de plástico ($\times 1.200$).

fator da célula-tronco e fator-alfa de necrose tumoral [TNF- α]) também são produzidos pelo mastócito e imediatamente liberados sem que ocorra armazenamento nos grânulos citoplasmáticos. No passado, o mastócito era descrito como um “basófilo tissular”, mas apesar de algumas semelhanças, o mastócito e o basófilo são células diferentes. Essas duas células são originárias da mesma célula-tronco pluripotente (CD34+) e possuem grânulos citoplasmáticos basofílicos que contêm produtos inflamatórios similares. No entanto, os basófilos são terminalmente diferenciados antes de ingressarem na circulação sanguínea, enquanto os mastócitos deixam a medula óssea, passam pela circulação e se diferenciam em tecidos fora da medula óssea. Ao contrário do basófilo, o mastócito pode passar por divisão mitótica. Do mesmo modo, os basófilos têm vida curta, de dias, ao passo que a maioria dos mastócitos podem sobreviver durante semanas a meses.

Macrófagos

Os **macrófagos** são células fagocitárias que estão dispersas por todo o corpo, formando o **sistema fagocitário mononuclear**. Essas células são derivadas de uma célula precursora da medula óssea (CFU-GM) que se divide e produz monócitos que circulam no sangue. Em seguida, esses monócitos migram através das paredes dos vasos sanguíneos até o tecido conjuntivo ou órgãos, transformando-se em macrófagos. Macrófagos móveis perambulam pelos tecidos, realizando sua função fagocitária; já os macrófagos fixos permanecem em um mesmo local. O macrófago fixo de tecidos conjuntivos é também conhecido como **histiócito**. Outros macrófagos localizados em tecidos específicos são: macrófago estrelado do fígado (célula de Kupffer), célula da micróglia, macrófago intradérmico (célula de Langerhans) e osteoclasto.

Os macrófagos consistem em células grandes, ovóides ou esféricas, que contêm vacúolos citoplasmáticos e são facilmente diferenciáveis ao microscópio óptico (Fig. 3.7). Ao ME, essas células são caracterizadas por numerosos lisossomos, fagossomos, fagolisossomos e pseudópodos (extensões da membrana celular, parecidas com pés) (Fig. 3.8). Também são encontrados em grandes quantidades: ribossomos, REr, RE liso (REL), mitocôndrias e um complexo de Golgi. Corantes histoquímicos para enzimas lisossômicas, como fosfatase ácida, facilitam a identificação dos macrófagos. Uma vez ativado, o macrófago muda a morfologia com o aumento de microvilosidades e lamelipódios, que são extensões citoplasmáticas em forma de folhetos. Os lamelipódios formam aderências temporárias com o substrato circunjacente, permitindo que a célula se movimente.

Vários estímulos quimiotáticos (p. ex., agentes infecciosos e citocinas) fazem com que os macrófagos migrem para locais do corpo onde é necessário remover o material estranho. Os macrófagos engolfam material como *debris* celulares, componentes de matriz anormais, células neoplásicas, bactérias e substâncias inertes por pinocitose e fagocitose. A fagocitose pode ser indiscriminada (p. ex., partículas de poeira no pulmão) ou podem envolver uma interação específica com receptores existentes na superfície do macrófago (p. ex., receptores de Fc, IgG e IgM). Os macrófagos também funcionam como células apresentadoras de antígeno, processando e apresentando substâncias estranhas aos linfócitos, para que essas células possam identificar e responder de forma mais efetiva à agressão.

A inflamação pode ser caracterizada como aguda ou crônica, com base na proporção relativa de neutrófilos/macrófagos. A in-

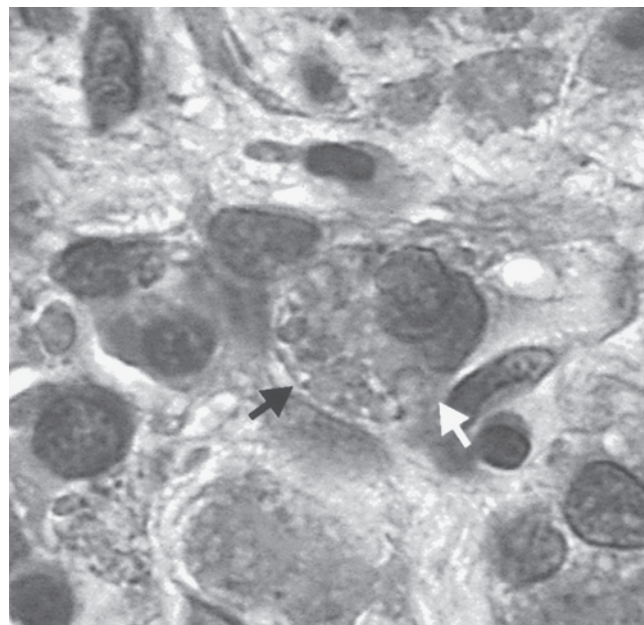


FIGURA 3.7 Macrófago (setas), tecido conjuntivo. Observe os numerosos vacúolos citoplasmáticos e fagolisossomos. Hematoxilina e eosina ($\times 1.200$).

flamação aguda exibe mais neutrófilos que macrófagos, enquanto a inflamação crônica tem mais macrófagos que neutrófilos. Quando estimulados, os macrófagos podem formar aglomerados de **células epitelioides**, que apresentam morfologia parecida com as células epiteliais. **Células gigantes multinucleadas** ou células de corpo estranho (Fig. 3.9) se formam durante a inflamação crônica, sendo resultantes da fusão de vários macrófagos em resposta à presença de material estranho.

Os macrófagos sintetizam e secretam muitas substâncias, reflexo de suas múltiplas funções. Essas substâncias são enzimas como lisozima, que lisa a parede de muitas bactérias; citocinas (interferons e interleucina); componentes do complemento (C2, C3, C4 e C5); fatores da coagulação; e espécies químicas reativas (peróxido de hidrogênio, radicais hidroxila, óxido nítrico), que são componentes importantes das atividades bactericidas e citocidas (p. ex., células tumorais) dos macrófagos.

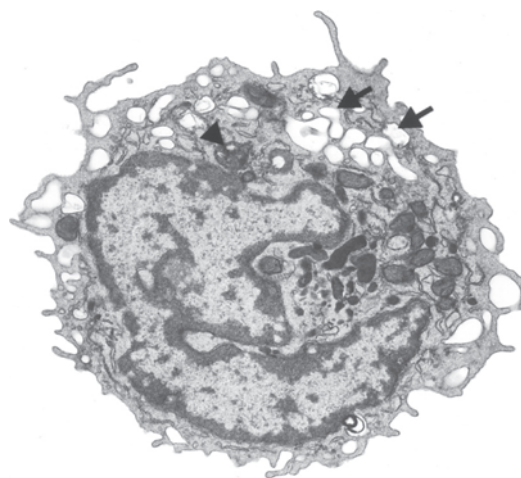


FIGURA 3.8 Macrófago com enorme quantidade de vacúolos pinocíticos (setas) e fagolisossomos (ponta de seta) ($\times 8.000$). (Cortesia de J. Turek.)

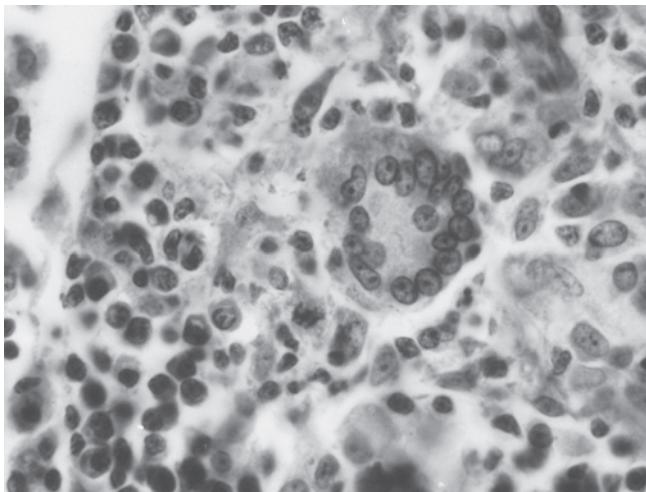


FIGURA 3.9 Célula gigante multinucleada, linfonodo (ovelha). Método tricômico de Crossman (× 435).

Plasmócitos

Os **plasmócitos** são células esféricas, ovoides ou piriformes com um núcleo excêntrico esférico. Com frequência, a cromatina está arranjada em aglomerados de localização periférica ou em filamentos que convergem para o centro, e que dão ao núcleo um aspecto de “roda de carroça” (Fig. 3.10). O citoplasma é intensamente basofílico; em geral, observa-se uma região de Golgi com coloração negativa. No nível estrutural fino, além de um extenso complexo de Golgi, o citoplasma exibe RER abundante com cisternas dilatadas que contêm material ligeiramente granular e de moderada eletrondensidade, além de inclusões esféricas conhecidas como corpos de Russell (Fig. 3.11). Essas estruturas concedem reação positiva à imunoglobulina. Ribossomos livres e mitocôndrias também estão presentes no citoplasma.

Os plasmócitos são mais numerosos no tecido linfático, sobretudo no centro de cordões medulares dos linfonodos. Também são particularmente abundantes na medula óssea, no tecido conjuntivo subjacente ao epitélio do trato gastrintestinal, no sistema respiratório e no sistema reprodutivo da fêmea.

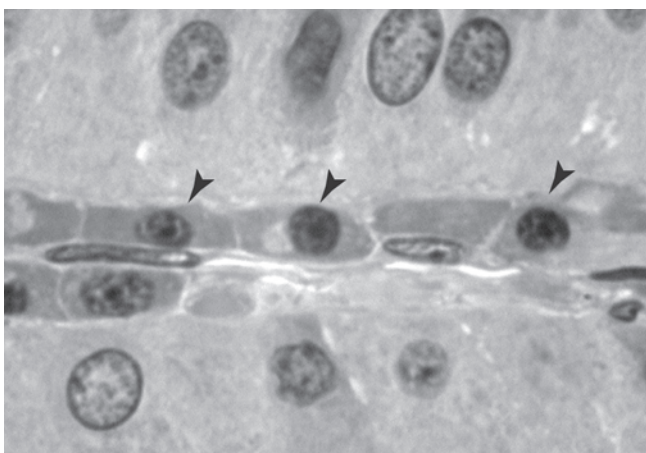


FIGURA 3.10 Plasmócitos (pontas de seta), tecido conjuntivo, duodeno. Hematxilina e eosina (× 900).

Os plasmócitos não têm origem no tecido conjuntivo frouxo, mas se formam de linfócitos B que imigram para o tecido conjuntivo desde o sangue; essas células produzem anticorpos circulatórios ou humorais (ver Capítulo 8).

Células pigmentares

As células no tecido conjuntivo podem conter pigmentos, como melanina em animais domésticos ou pteridinas e purinas em peixes e anfíbios (Fig. 3.12). Quando presentes em grande quantidade, as células emprestam cor ao tecido conjuntivo. Essas células podem ser observadas em diversas localizações, como derme, carúnculas uterinas de ovelhas, meninges, coróide e íris. Seu significado é descrito em conexão com esses órgãos.

Outras células do tecido conjuntivo frouxo

Dependendo de sua localização e de diversos outros fatores (infestação por parasitas, presença de bactérias etc.), o tecido conjuntivo frouxo pode conter um número variável de linfócitos, monócitos e granulócitos (especialmente eosinófilos e neutrófilos). A estrutura e função dessas células imigrantes estão descritas na seção sobre sangue (ver Capítulo 4).

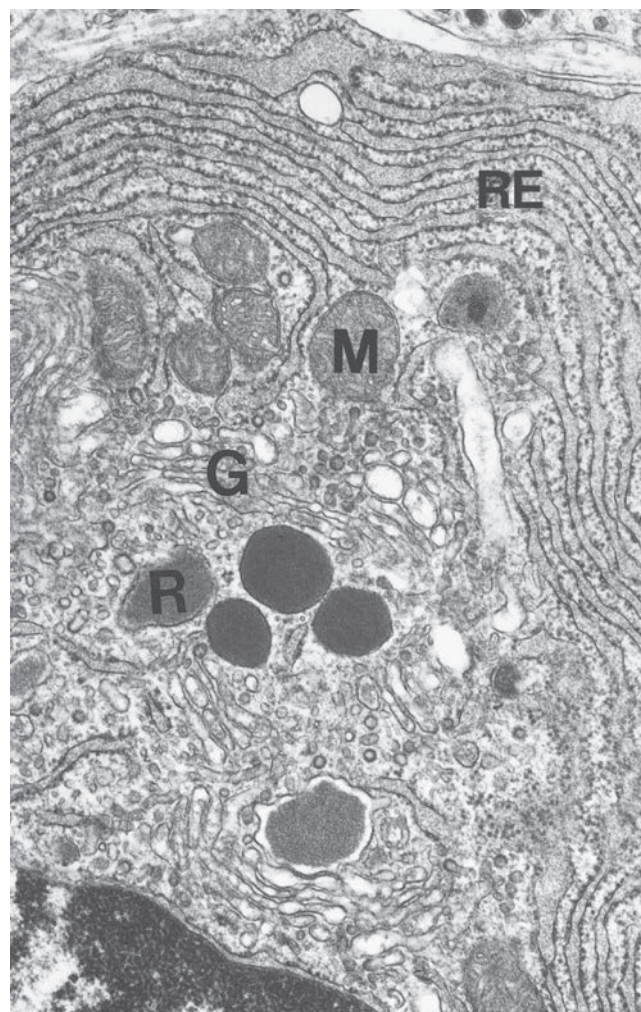


FIGURA 3.11 Parte de um plasmócito com retículo endoplasmático rugoso abundante (RE), mitocôndrias (M), um extenso complexo de Golgi (G) e corpos de Russell (R) (× 19.500).

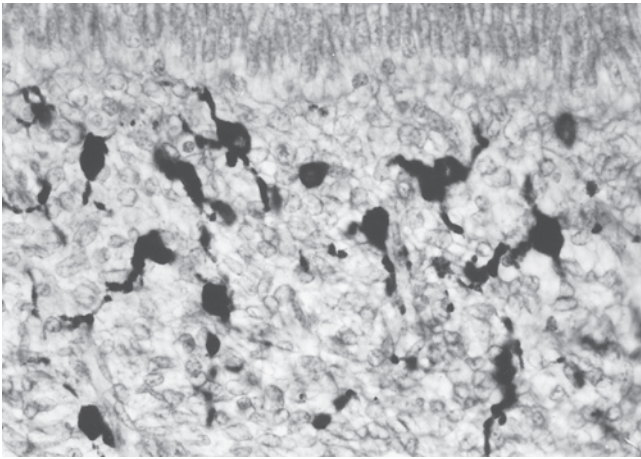


FIGURA 3.12 Células com pigmento na lâmina própria de uma carúncula uterina (ovelha). Hematoxilina e eosina ($\times 325$).

Os **leucócitos globulares** são células mononucleares com grânulos citoplasmáticos acidofílicos e metacromáticos. Essas células são encontradas no epitélio e nos tecidos conjuntivos dos sistemas respiratório, digestivo, reprodutivo e urinário. Acredita-se que os leucócitos globulares sejam mastócitos mucosos, mas também foi proposta uma subpopulação de linfócitos T como origem dessas células.

FIBRAS DO TECIDO CONJUNTIVO

São fibras estruturais de tecido conjuntivo: fibras colágenas, reticulares e elásticas. Além disso, **proteínas adesivas fibrosas**, como fibronectina e laminina, unem as fibras estruturais entre si ou ajudam as células a se aderir à matriz de tecido conjuntivo.

Fibras de colágeno

O colágeno é o principal tipo de fibra no tecido conjuntivo maduro. A velocidade de reconstituição (*turnover*) do colágeno é específica para tecidos e pode variar em um mesmo tecido. A maioria da digestão do colágeno ocorre por meio da ação de metaloproteínases (p. ex., colagenase) e serina proteases.

Cadeias polipeptídicas de colágeno são sintetizadas no RER como cadeias pró- α que contêm peptídios de extensão (propeptídios) nas duas extremidades (Fig. 3.13). Foram identificadas várias cadeias α . Nas cisternas do RER, essas cadeias pró- α são montadas em hélices triplas para a formação de moléculas de **pró-colágeno**. Em seguida, as moléculas são transferidas para o complexo de Golgi, “embaladas” em vesículas secretórias e liberadas por exocitose. Nesse ponto na síntese, o colágeno pode ser liberado na forma de colágeno formador de fibrila, FACIT (colágenos associados a fibrilas com hélices triplas interrompidas), formador de folheto, de multiplexina, conectante e de fixação ou de transmembrana. Atualmente foram identificados 27 tipos de colágeno.

O **colágeno formador de fibrila** então sofre clivagem enzimática extracelular dos propeptídios, para a produção de moléculas de colágeno. Por sua vez, essas moléculas são montadas na matriz extracelular (MEC), para formação de **fibrilas de colá-**

geno. As fibrilas são visíveis apenas com o microscópio eletrônico, apresentam até alguns micrômetros de comprimento e possuem diâmetro variável (10 a 300 nm), com estriações transversais características repetidas a intervalos de 67 nm (Figs. 3.13 e 3.14). Feixes dessas fibrilas formam **fibras de colágeno** visíveis pela microscopia óptica (Fig. 3.2B). O colágeno formador de fibrila existe nos tipos I, II, III, V, XI, XXIV e XXVII. Fibras compostas de colágeno tipo I são responsáveis por 90% do colágeno do corpo. O colágeno tipo I é encontrado na pele, tendão, osso e dentina, enquanto o colágeno tipo II é específico para cartilagem e humor vítreo. Frequentemente localizado com o colágeno tipo I, o colágeno tipo III é essencial para a fibrillogênese do colágeno I normal. O colágeno tipo V é necessário para a montagem da matriz extracelular em tecidos conjuntivos; esse tipo de colágeno está presente em tecidos fetais e na placenta. O colágeno tipo XI é encontrado na cartilagem hialina, e o colágeno tipo XXIV está distribuído pela córnea e ossos em desenvolvimento.

Fibras de colágeno frescas têm cor branca e, nas preparações histológicas, coram-se com corantes ácidos. Assim, assumem uma coloração vermelha a rósea nas seções coradas com hematoxilina e eosina (H&E), vermelha com o método de van Gieson e azul nos corantes triplos de Masson e Mallory (verde quando é utilizado um corante verde-claro). As fibras são flexíveis e podem se adaptar aos movimentos e mudanças de tamanho dos órgãos com os quais estão associadas. As fibras de colágeno se caracterizam por grande resistência à tração e pouca resistência ao cisalhamento, e o estiramento (distensão) se limita a aproximadamente 5% de seu comprimento inicial. Como consequência, essas fibras são encontradas em locais que necessitam de uma elevada resistência à tração, por exemplo, tendões, ligamentos e cápsulas de órgãos.

Outros colágenos conhecidos como **colágenos FACIT** incluem os tipos IX, XII, XIV, XX, XXI e XXII. Esses colágenos funcionam como pontes moleculares que são importantes na organização e estabilidade das matrizes extracelulares. Glicosaminoglicanos estão ligados ao colágeno tipo II da cartilagem hialina pelo colágeno IX. O colágeno tipo XX é prevalente no epitélio corneal. A MEC das paredes dos vasos sanguíneos contém colágeno tipo XXI, enquanto a MEC nas junções tissulares contém colágeno tipo XXII. Alguns colágenos FACIT (tipos XVI e XIX) não conseguem ligar fibras e são conhecidos como colágenos FACIT-símiles.

O **colágeno formador de folheto** forma uma estrutura flexível de folhetos e não de fibrilas. O colágeno IV forma a lâmina basal dos epitélios. No olho, a lâmina limitante posterior (membrana de Descemet) da córnea é formada a partir do colágeno tipo VIII. O colágeno tipo X pode ser encontrado na zona hipertrófica da fise.

As **multiplexinas** (*múltiplos domínios e interrupções da hélice tripla*) são colágenos associados a membranas basais. Esse subgrupo inclui os tipos XV e XVIII.

O **colágeno de conexão e fixação** une a superfície do colágeno formador de fibrila, podendo promover mediação das interações de fibrilas entre si e com outros componentes da matriz. Acredita-se que os colágenos tipos VI e VII desempenhem essa função. O colágeno tipo VI produz filamentos peculiares em forma de conta, enquanto o colágeno VII forma **fibrilas de fixação** que ligam o colágeno IV da lâmina basal da epiderme ao colágeno do tecido conjuntivo subjacente.

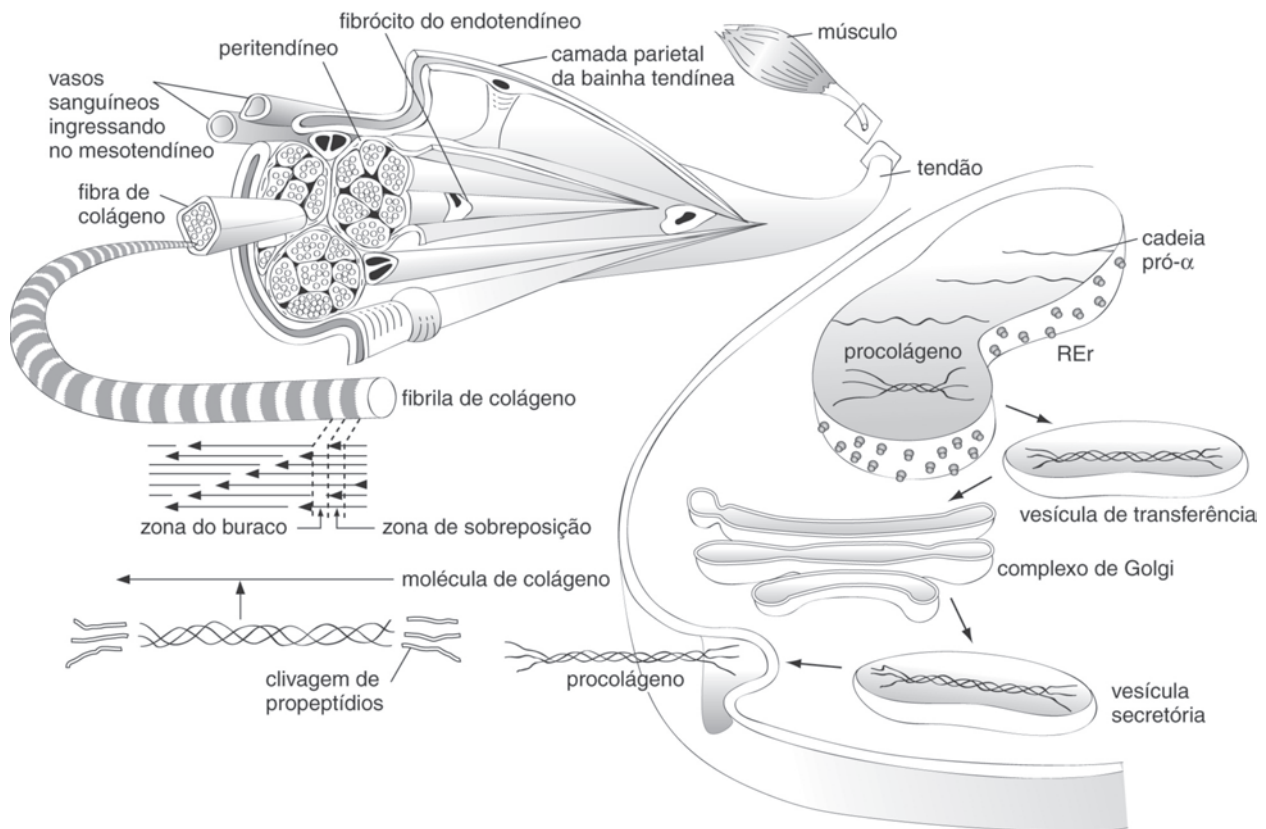


FIGURA 3.13 Cadeias polipeptídicas de colágeno são sintetizadas no interior da célula e liberadas no espaço extracelular na forma de procolágeno. No colágeno formador de fibrila, os peptídeos são então clivados do procolágeno, resultando em uma molécula de colágeno. As moléculas de colágeno são montadas de tal forma que são criadas zonas orificiais, que podem se corar de preto, em comparação às zonas de superposição, que excluem a coloração. Feixes de fibrilas de faixas claras e escuras formam fibras de colágeno. No tendão, as fibras de colágeno individuais são circundadas pelo endotendíneo, enquanto os feixes de fibras ficam envoltos por peritendíneo. Nesta ilustração, o folheto que circunda o tendão está rebatido, para exibir os feixes de fibras de colágeno (fascículos) em seu interior. Vasos sanguíneos atravessam o mesotendíneo para irrigar o tendão.

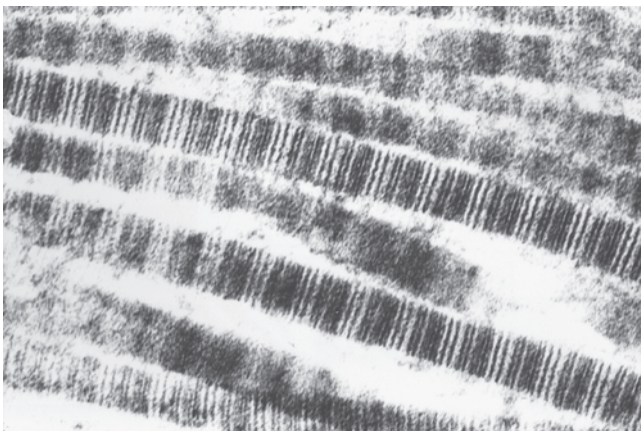


FIGURA 3.14 Microscopia eletrônica de fibrilas de colágeno com estriações transversais características ($\times 88.000$).

Os colágenos transmembranosos são dos tipos XIII, XVII, XXIII e XXV. O colágeno XVII, um colágeno transmembranoso da pele, está associado a hemidesmossomos e sofre mutação em doenças que causam bolhas (epidermólise bolhosa). O colágeno

tipo XXIII está associado a células de tumores metastásicos, enquanto o colágeno tipo XXV é um colágeno neuronal.

O colágeno XXVI ainda não foi classificado e é encontrado nos testículos e ovários.

Fibras reticulares

Em preparações histológicas de rotina, as fibras reticulares não podem ser diferenciadas de outras pequenas fibras de colágeno. Essas fibras podem ser identificadas apenas quando ocorrem certas impregnações de prata (por isso o nome, *fibras argirófilas* ou *argenta-fins*) ou com o reagente ácido periódico de Schiff (PAS) (Fig. 3.15). Na verdade, essas fibras são fibrilas de colágeno individuais (colágeno tipo III) revestidas por proteoglicanos e glicoproteínas. Esse revestimento aumenta a afinidade das fibras por sais de prata. Quando fibras reticulares individuais são enfeixadas para formarem fibras de colágeno, acredita-se que o revestimento seja deslocado, diminuindo a argirofilia.

As fibras reticulares formam malhas flexíveis e delicadas em torno de capilares, fibras musculares, nervos, células adiposas e hepatócitos, funcionando como estruturas de apoio para sustentação de células ou de grupos celulares de órgãos endócrinos, linfáticos ou de formação do sangue. Essas fibras são parte fundamental das membranas basais.

Fibras elásticas

Fibras e/ou folhetos (lâminas) elásticos estão presentes em órgãos nos quais o funcionamento normal exige elasticidade, além de resistência à tração. As fibras elásticas podem ser esticadas em até 2,5 vezes em relação ao seu comprimento original, ao qual retornam quando são liberadas. Encontradas na pina auricular, cordas vocais, epiglote, pulmões, ligamento nugal, derme, aorta e artérias musculares, as fibras elásticas constituem uma das fibras de tecido conjuntivo mais elásticas, suportando maceração química e autoclavagem.

Comumente, as fibras elásticas ocorrem nas formas individual, ramificante e anastomosante. Seus diâmetros variam muito, de 0,2 até 5,0 μm no tecido conjuntivo frouxo e até 12 μm nos ligamentos elásticos, como no ligamento nugal, no pescoço (Fig. 3.16). Em seções histológicas coradas por H&E, as fibras elásticas mais calibrosas nos ligamentos elásticos são imediatamente diferenciadas como fitas altamente refráteis, amorfas e coradas em rosa-claro; podem ser coradas por certos corantes seletivos, como orceína e resorcina-fucsina.

O principal componente das fibras elásticas é a **elastina**, que contém uma malha de microfibrilas de **fibrilina** que forma uma estrutura de sustentação para a elastina. Proteína amorfa rica em prolina e glicina, a elastina contém pouca hidroxiprolina. Uma teoria para a estrutura da elastina é que as moléculas são aleatoriamente espiraladas e unidas por ligações transversais covalentes estáveis que contêm **desmosina**, um componente identificador de fibras elásticas. As espirais de elastina podem esticar e retroceder, conforme necessário. A elastina é sintetizada por fibroblastos e células musculares lisas.

O componente secundário das fibras elásticas é constituído de microfibrilas de 10 nm que estão mergulhadas e circundam o núcleo elástico (Fig. 3.17). O material microfibrilar é composto de uma glicoproteína, **fibrilina**, que é necessária para a integridade da fibra elástica.

Durante o desenvolvimento da fibra elástica, microfibrilas de fibrilina são secretadas antes da elastina, proporcionando uma estrutura sobre a qual é depositada a elastina. Nesse estágio, a fibra é conhecida como **oxitalano**. No segundo estágio de desenvolvi-

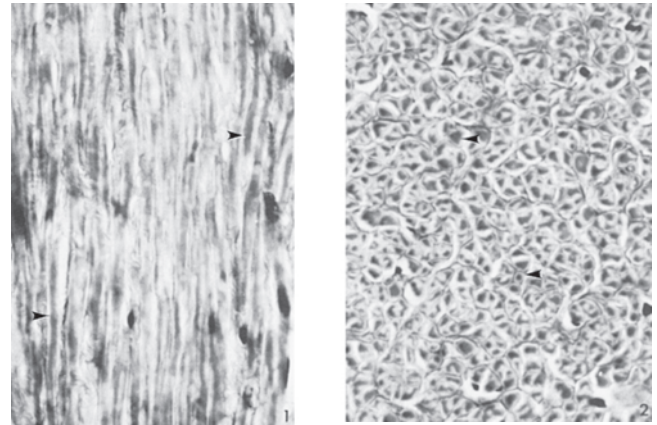


FIGURA 3.16 Ligamento nugal, grande ruminante. **1.** Secção longitudinal. **2.** Secção transversal. Note que as grandes fibras elásticas (pontas de seta) estão circundadas por malhas de fibras de colágeno. Método tricômico de Crossman ($\times 600$).

mento, a elastina é depositada entre as microfibrilas, formando **elaunina**. À medida que mais elastina se acumula no interior da fibra em desenvolvimento, ocorre a formação de fibras elásticas maduras. Em termos de desenvolvimento, a fibra elástica é a última fibra a surgir nos órgãos (p. ex., pulmão) ou no tecido conjuntivo.

Proteínas adesivas fibrosas

A matriz extracelular contém proteínas fibrosas não colágenas que desempenham certo papel na organização da matriz e auxiliam as células na aderência a essa estrutura. A **fibronectina**, produto importante das células mesenquimatosas, é uma proteína formadora de fibrila que se liga a diversas estruturas, como membrana celular, colágeno, elastina e proteoglicanos, e provavelmente promove a mediação da conexão entre o citoesqueleto e a MEC. A fibronectina tem funções em diversos processos, como aderência celular, diferenciação celular, crescimento celular e fagocitose.

As **lamininas** são glicoproteínas grandes, caracterizam-se como um constituinte importante da membrana basal e são sintetizadas pelas células que entram em contato com essas substâncias (p. ex., células epiteliais, células musculares lisas, neurolemócitos) (Fig. 16.6). Lamininas estão presentes na lâmina lúcida (lamina rara) e na lâmina densa. Essas proteínas estão conectadas ao colágeno tipo IV pela glicoproteína adesiva nidogênio (entactina). As lamininas formam uma rede estrutural na membrana basal, à qual outras glicoproteínas e proteoglicanos se aderem. Além disso, funcionam como moléculas sinalizadoras, que estabilizam os receptores de superfície celular.

Outras glicoproteínas adesivas são: fibrinogênio (mecanismo de coagulação do sangue), proteína de ligação (ligação de componentes da matriz cartilaginosa), mucinas, tenascina (tecidos embrionários, função incerta) e trombospondina (agregação plaquetária).

SUBSTÂNCIA FUNDAMENTAL

As células e fibras do tecido conjuntivo estão mergulhadas em uma substância fundamental amorfa composta de glicosami-

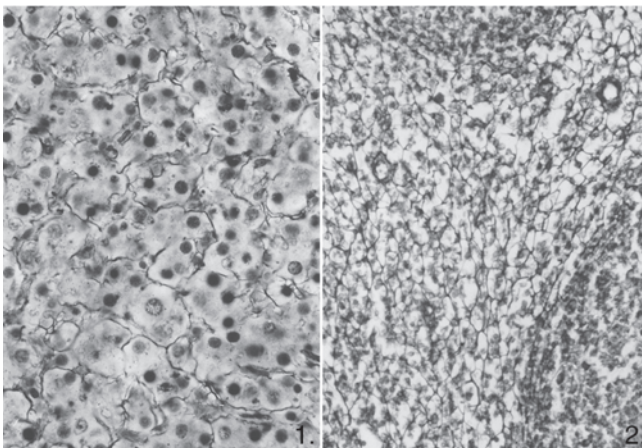


FIGURA 3.15 Fibras reticulares. **1.** Fígado (porco). Método de coloração pela prata, de Achucarro ($\times 435$). **2.** Linfonodo (cão). Método de coloração pela prata, de Palmgren ($\times 230$).

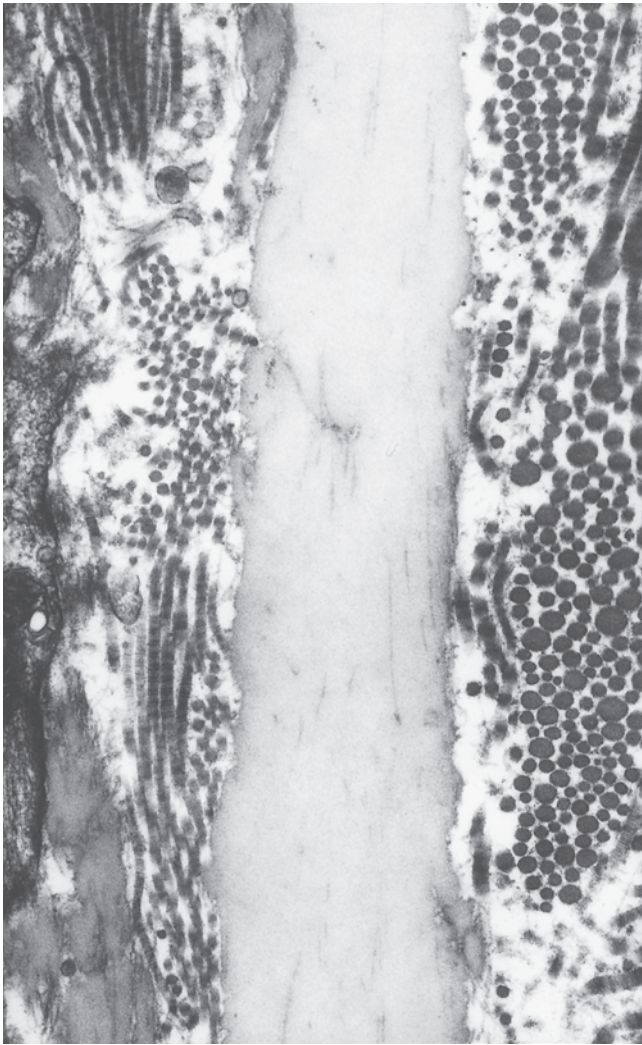


FIGURA 3.17 Micrografia eletrônica de uma lâmina elástica entre fibrilas de colágeno (secções longitudinal e transversal). As finas linhas eletrondensas na lâmina elástica são microfibrilas ($\times 21.000$).

noglicanos (GAGs), proteoglicanos, constituintes do plasma, metabólitos, água e íons. A substância fundamental forma um gel hidratado que, em virtude de seu elevado teor de água, tem propriedades singulares de elasticidade.

Os **glicosaminoglicanos** são formados por polissacarídios não ramificados, com alternância de ácido urônico e resíduos de hexosamina. Podem ser diferenciados sete tipos principais de GAGs. O **hialuronano** (ácido hialurônico) é um GAG não sulfatado. Trata-se de uma molécula grande e longa que forma redes com espaços que são preenchidos por líquido tissular. O gel resultante é particularmente abundante no humor vítreo do olho e no líquido sinovial; também é encontrado no cordão umbilical, tecido conjuntivo frouxo, pele e cartilagem. O hialuronano liga proteoglicanos em uma molécula maior chamada **agrecano** (Fig. 3.18). A **condroitina-4- sulfato** e a **condroitina-6-sulfato** são abundantes na cartilagem, artérias, pele e córnea. Uma quantidade menor é encontrada nos ossos. O **sulfato de dermatano** se localiza na pele, tendão, ligamento nual, esclerótica e pulmão. O **sulfato de queratano** está presente na cartilagem, ossos e córnea. O **sulfato de heparano** pode

ser encontrado em artérias e no pulmão, enquanto a **heparina** é encontrada nos mastócitos, pulmões, fígado e pele. Esses últimos seis GAGs são da variedade sulfatada.

Os **proteoglicanos** são formados pela ligação covalente de GAGs a um núcleo proteico, variando em tamanho desde pequenas moléculas (decorina, p.m. 40.000) até grandes agregados (agrecano, p.m. 210.000) (Fig. 3.18). Além de preencher espaço na matriz do tecido conjuntivo e emprestar suas propriedades biomecânicas singulares, os proteoglicanos podem regular o trânsito de moléculas e células no espaço intercelular. Acredita-se também que essas moléculas desempenhem um papel importante na sinalização química entre células e que possam se unir e regular as atividades de outras proteínas secretadas.

Os proteoglicanos em baixas concentrações não são detectados nas secções coradas por H&E, mas quando presentes em maiores concentrações, como na cartilagem hialina, coram-se com corantes basofílicos. Quando corados com azul de toluidina ou cristal violeta, ocorre uma mudança metacromática para o rosa ou magenta.

TECIDOS CONJUNTIVOS EMBRIONÁRIOS

Mesênquima

O **mesênquima** – o tecido conjuntivo do embrião em desenvolvimento – é composto de células mesenquimatosas de formas

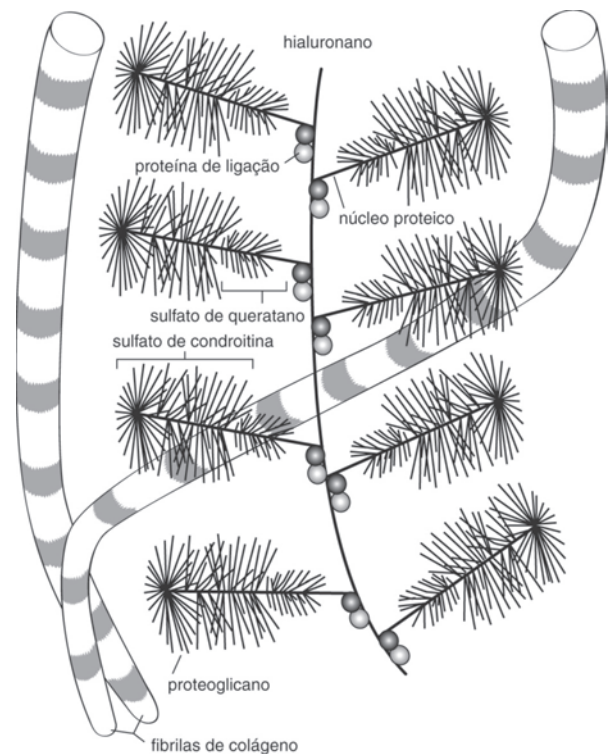


FIGURA 3.18 A matriz da cartilagem contém agrecanos, que são compostos por proteoglicanos ligados a uma cadeia de ácido hialurônico pelas proteínas de ligação. Os proteoglicanos se compõem de glicosaminoglicanos, como sulfato de condroitina e sulfato de queratano, ligados a um núcleo proteico.

irregulares e de substância fundamental amorfa (Fig. 3.1). Os processos celulares contatam células adjacentes e, assim, formam uma malha tridimensional. As células mesenquimatosas passam por várias divisões celulares mitóticas e mudam continuamente de forma e localização para se adaptarem às transformações que ocorrem durante o crescimento embrionário. Durante a fase inicial de desenvolvimento, o mesênquima não contém fibras, e a substância fundamental amorfa abundante preenche os amplos espaços intercelulares. O mesênquima dá origem a diversos tipos de tecidos conjuntivos adultos, assim como ao sangue e aos vasos sanguíneos.

Tecido conjuntivo mucoso

O tecido conjuntivo mucoso ou gelatinoso é encontrado principalmente na hipoderme do embrião e no cordão umbilical (Fig. 3.19). Caracteriza-se por fibroblastos estrelados que formam uma rede. Os grandes espaços intercelulares são ocupados por uma substância fundamental amorfa viscosa, parecida com um gel, que apresenta reação positiva com glicosaminoglicanos ou proteoglicanos. Também estão presentes fibras de colágeno (tipos I e III). No organismo adulto, o tecido conjuntivo gelatinoso ocorre nas papilas das lâminas omasais e cristas reticulares, na glândula peniana do bovino e no centro da crista do galo.

TECIDOS CONJUNTIVOS DO ADULTO

Os tecidos conjuntivos do adulto são classificados com base na variação de quantidade e de disposição das fibras dentro da matriz. As propriedades de estrutura celular e a composição bioquímica das fibras e da substância fundamental são semelhantes para todos os tipos de tecido conjuntivo.

Tecido conjuntivo frouxo

O tecido conjuntivo frouxo, ou areolar, é o tipo de tecido conjuntivo mais amplamente distribuído no animal adulto (Fig. 3.20A). As células e fibras do tecido conjuntivo frouxo estão amplamente separadas por espaços ocupados por substância fundamental. Em comparação aos outros tipos de tecido conjuntivo, as células no tecido conjuntivo frouxo são mais abundantes e incluem tanto populações fixas quanto móveis. Os três tipos de fibra (reticular, colágena e elástica) estão presentes. A abundância relativa e a orientação das fibras variam muito e dependem, em especial, da localização e função específica do tecido. Em casos de lesão, o estágio de cicatrização também provoca variação na disposição das fibras. O tecido conjuntivo inicial é altamente celular e contém fibras reticulares finas; o tecido conjuntivo mais maduro possui, sobretudo, fibras colágenas grossas.

A substância fundamental amorfa do tecido conjuntivo frouxo se compõe de proteoglicanos que ligam uma quantidade significativa de líquido tissular. As substâncias dissolvidas nesse líquido tissular podem se difundir através da substância fundamental amorfa e, portanto, têm pronto acesso às células do tecido conjuntivo. O líquido tissular circulante é formado na extremidade arterial dos capilares e absorvido pelos capilares venosos ou linfáticos.

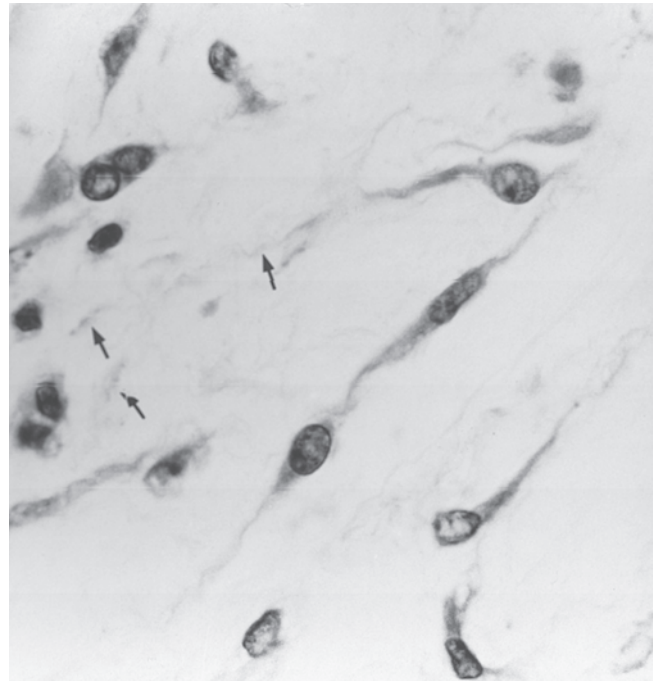


FIGURA 3.19 Tecido conjuntivo gelatinoso, cordão umbilical (porco). Estão presentes fibras colágenas finas (setas). Hematoxilina e eosina ($\times 800$).

O tecido conjuntivo frouxo encontra-se subjazido a muitos epitélios, onde propicia sustentação e abastecimento vascular. Esse tecido forma o tecido intersticial na maioria dos órgãos, o que permite a fácil movimentação e trocas de posição dos órgãos. O tecido conjuntivo frouxo também está presente em torno dos feixes nervosos e da musculatura esquelética, como camadas tissulares com seus próprios nomes (p. ex., epinêurio), sendo encontrado entre as camadas da musculatura lisa dos órgãos ocos. A pia-máter e aracnoide do cérebro e a medula espinal também se compõem de tecido conjuntivo frouxo.

As funções desse tecido variam desde as puramente mecânicas, como sustentação e atenuação dos efeitos biomecânicos em várias localizações (p. ex., hipoderme), até funções mais sofisticadas, como a participação no reparo dos tecidos e atividades de defesa (inflamação).

Tecido conjuntivo denso

As fibras do tecido conjuntivo denso são mais abundantes do que as células e a substância fundamental amorfa. Comumente, o tecido conjuntivo denso é classificado como **tecido conjuntivo denso irregular**, com orientação aleatória dos feixes de fibras, ou **tecido conjuntivo denso regular**, em que as fibras estão orientadas conforme um padrão regular.

Tecido conjuntivo denso irregular

Os fibrócitos constituem a população celular predominante no **tecido conjuntivo denso irregular** (Fig. 3.20B). Em geral, as fibras de colágeno estão arranjadas em feixes que se entrecruzam em ângulos variáveis. Em aponeuroses ou fâscias musculares delgadas, esses feixes estão localizados em uma camada simples. Em aponeuroses mais espessas, cápsulas de órgãos ou derme, os feixes estão superpostos em várias camadas, fazendo in-

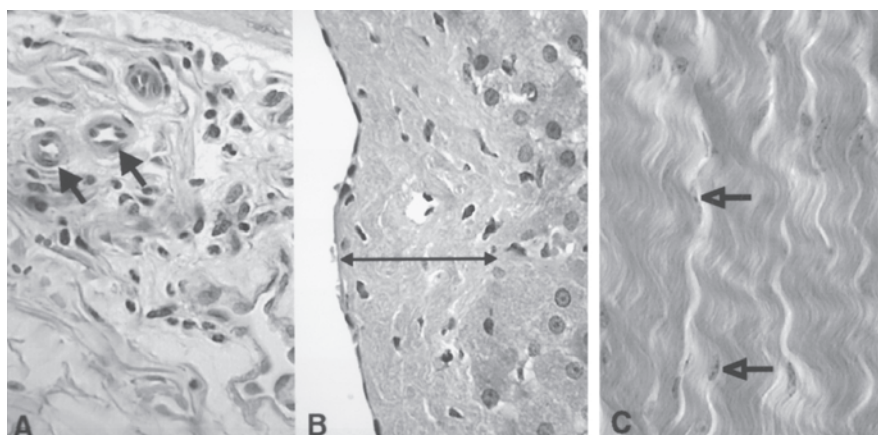


FIGURA 3.20 **A.** Tecido conjuntivo frouxo com vasos sanguíneos (setas), fígado (cão). **B.** Tecido conjuntivo denso irregular (seta), fígado (cão). **C.** Tecido conjuntivo denso regular com fibrócitos (setas), tendão. Hematoxilina e eosina ($\times 600$).

terface entre si em vários planos. Essa configuração irregular permite a adaptação a mudanças no tamanho do órgão ou no diâmetro do músculo, e as forças distensoras podem ser suportadas em qualquer direção. A continuação do tecido conjuntivo superficial no órgão ou músculo aumenta a resistência. Redes elásticas facilitam o rápido retorno às condições de repouso.

O tecido conjuntivo denso irregular é encontrado em diversos locais, como a lâmina própria das partes iniciais do sistema digestivo, cápsula pulmonar (pleura visceral) e outros órgãos (baço, fígado, rim, testículo), fáscias, aponeuroses, cápsulas articulares, pericárdio e derme. Os aspectos funcionais e morfológicos especiais estão descritos junto aos vários sistemas de órgãos.

Tecido conjuntivo denso regular

O tecido conjuntivo denso regular ocorre na forma de tendões e ligamentos colágenos ou ligamentos elásticos (Fig. 3.20C). Nos dois tipos, todas as fibras estão dispostas na mesma direção, de acordo com as necessidades funcionais específicas.

Tendões e ligamentos colágenos

A grande resistência à tração dos tendões colágenos se reflete em sua estrutura. Esses tendões consistem em fascículos de fibras colágenas paralelas (Fig. 3.13). As fibras colágenas individuais são circundadas por fibrócitos, que formam o **endotendíneo**. Esses fascículos são mantidos unidos por tecido conjuntivo frouxo esparsos (**peritendíneo**) que forma uma bainha protetora em torno dos vasos sanguíneos e nervos do tendão. O peritendíneo tem continuidade com o **epitendíneo**, o tecido conjuntivo denso irregular disposto em torno do tendão inteiro. Os fibrócitos situados entre as fibras colágenas do tendão são células longas e planas de forma variável. Processos citoplasmáticos alares se estendem entre fibras colágenas adjacentes, conferindo aos fibrócitos um aspecto estrelado nas seções transversais do tendão. Após uma lesão, os fibroblastos dos folhetos circunjacentes de tecido conjuntivo proliferam e tentam reparar a estrutura lesada.

A estrutura do tendão típico pode ser alterada nos pontos de inserção no osso ou cartilagem ou onde o tendão avança em torno

de ossos. Quando os tendões ou ligamentos se inserem em osso ou cartilagem, o tecido colágeno denso regular do tendão muda gradualmente para fibrocartilagem e, em seguida, para fibrocartilagem mineralizada, antes do ponto de penetração óssea. Fibras de colágeno do tendão ou ligamento ficam incrustadas na matriz óssea como **fibras perfurantes** (fibras de Sharpey). A função desse arranjo é transmitir, de forma gradual, forças biomecânicas de uma unidade fibrosa flexível para uma unidade óssea mais rígida. Em áreas onde os tendões avançam em torno de ossos, essas estruturas estão sujeitas não somente a tensões, mas também a compressões, fazendo com que as células aumentem e fiquem encapsuladas, de modo que o tecido fica parecido com fibrocartilagem.

A mobilidade do tendão é assegurada pelo epitendíneo circunjacente ou pela **bainha tendínea**, que consiste em uma parte visceral e outra parietal (Fig. 3.13). A parte visceral está firmemente fixada ao epitendíneo do tendão, estando separada da parte parietal por uma cavidade sinovial ocupada por líquido. Tanto a parte parietal quanto visceral da bainha tendinosa é formada por tecido conjuntivo denso irregular e por uma camada sinovial, cuja estrutura é similar à das membranas sinoviais (ver articulações sinoviais adiante). Vasos sanguíneos que irrigam o tendão passam por uma lacuna entre as bordas opostas da bainha sinovial, conhecida como **mesotendíneo**.

Os ligamentos colágenos contêm um percentual mais baixo de substância fundamental, em comparação aos tendões, e as fibras colágenas estão organizadas mais aleatoriamente. As bainhas de tecido conjuntivo nomeadas não estão referenciadas a ligamentos.

Ligamentos elásticos

Grandes fibras elásticas que se ramificam e interconectam são predominantes nos **ligamentos elásticos**. As fibras estão circundadas por tecido conjuntivo frouxo (Fig. 3.16). O ligamento nual e alguns ligamentos dorsais (ligamentos amarelos) da coluna vertebral são exemplos de ligamentos elásticos.

Tecido conjuntivo reticular

O estroma de todos os órgãos linfáticos (baço, linfonodo, nodo hemal, tonsilas), tecido linfático difuso, nódulos linfáticos solitários e medula óssea se compõe de tecido conjuntivo reticular. Esse tecido é formado de células reticulares estreladas e por uma complexa rede tridimensional de fibras reticulares (Fig. 3.15) (ver Capítulo 8).

Tecido adiposo

Tecido adiposo, ou gordura, é um tipo especializado de tecido conjuntivo que, além de desempenhar funções isolantes e mecânicas, desempenha um papel importante no metabolismo do organismo. Uma das funções mais importantes do tecido adiposo é a participação no metabolismo das gorduras. A renovação da gordura intracelular é rápida, com um ciclo contínuo de retirada e deposição, mesmo que o organismo tenha de depender de suas reservas de gordura para suplementar a ingestão de alimentos.

Os lipídios intracelulares são sintetizados principalmente a partir de ácidos graxos, mas também de carboidratos e proteínas. Os ácidos graxos necessários para a síntese dos lipídios são derivados da degradação enzimática (pela lipoproteína lipase) dos triglicerídeos contidos em quilomícrons ou lipoproteínas do sangue; após sua captação pelos adipócitos, os ácidos graxos participam novamente da síntese de triglicerídeos.

Sob o controle hormonal (insulina) ou nervoso (noradrenalina), ocorre hidrólise enzimática intracelular de triglicerídeos; ácidos graxos e glicerol são liberados no sangue e catabolizados em reações produtoras de energia. Nos adipócitos castanhos, a respiração mitocondrial é desacoplada da síntese do ATP; assim, a oxidação da gordura armazenada gera calor, em vez do ATP, causando elevação na temperatura corporal no despertar de mamíferos hibernantes.

No tecido conjuntivo subcutâneo dos mamíferos, o componente de tecido adiposo funciona como isolante térmico e mecânico. Nos coxins podálicos e nas almofadas digitais, o tecido adiposo está associado a feixes de fibras colágenas e elásticas. Essa combinação de fibras e adipócitos permite que o tecido adiposo funcione como almofada de amortecimento; ao mesmo tempo, as células ficam protegidas pela grande resistência à tração das fibras colágenas. Após a deformação, as fibras elásticas permitem que as células adiposas retornem à forma normal.

É possível diferenciar dois tipos de tecido adiposo (branco e castanho) na maioria dos mamíferos em razão de diferenças na cor, vascularidade, estrutura e função.

Tecido adiposo branco

As células da **gordura branca** são separadas por septos de tecido conjuntivo frouxo em aglomerados de células adiposas conhecidos como lóbulos. Cada célula adiposa é circundada por uma delicada malha de fibras colágenas e reticulares que, por sua vez, sustenta um denso plexo capilar e fibras nervosas (Fig. 3.4). Além disso, os estreitos espaços intercelulares contêm alguns fibrócitos, mastócitos e escassa substância fundamental amorfa.

Tecido adiposo castanho

O **tecido adiposo castanho** (gordura castanha) se compõe de agregados de adipócitos multiloculares (Fig. 3.5). O tecido

conjuntivo intercelular consiste em fibrócitos, colágeno e fibras reticulares. Os capilares formam um plexo denso, e os adipócitos são diretamente enervados por axônios adrenérgicos.

O tecido adiposo castanho é particularmente comum e abundante em roedores e mamíferos hibernantes. Esse tecido está localizado em especial, nas regiões axilar e cervical (corpo adiposo interescapular), ao longo da aorta torácica e no mediastino, mesentérios e em torno da aorta abdominal e veia cava nas proximidades do rim. A gordura castanha também pode ser encontrada nos mesmos locais em outros mamíferos domésticos.

TECIDOS DE SUSTENTAÇÃO NO ADULTO

Cartilagem

A **cartilagem** é um tecido especializado para a sustentação do corpo. Ela possui considerável resistência à tração porque a substância intercelular está provida de uma estrutura de sustentação de fibras colágenas e/ou elásticas, porém a substância fundamental firme mas elástica aumenta sua capacidade de sustentação de peso. Em geral, esse tecido é avascular, alinfático e aneural. Entretanto, durante o desenvolvimento, os vasos sanguíneos penetram em certas estruturas cartilaginosas (p. ex., epífises cartilaginosas dos ossos em desenvolvimento).

Células de cartilagem

São identificados dois tipos celulares na cartilagem: **condroblasto** e **condrócito**.

Condroblasto

O **condroblasto** é encontrado na cartilagem em crescimento (Fig. 3.21). A célula possui forma oval, com um núcleo esférico e aparelho de Golgi conspicuo. O citoplasma é basófilico, como resultado da grande quantidade de REr. O condroblasto forma de maneira ativa a matriz da cartilagem que circunda o perímetro da célula.

Condrócito

Após a formação da matriz cartilaginosa, o condroblasto passa a ser uma célula menos ativa (**condrócito**) (Fig. 3.22). O condrócito tem forma variável, desde alongada até esférica, dependendo da localização na cartilagem. Cada condrócito está localizado dentro de uma **lacuna**, uma cavidade no interior da matriz cartilaginosa semirrígida. Na cartilagem viva ou no nível estrutural fino, a célula preenche a lacuna. Processos citoplasmáticos curtos se estendem até a substância intercelular. Na maioria das preparações para microscopia óptica, a superfície celular parece estar separada das paredes lacunares, por causa do encolhimento. O condrócito possui núcleo esférico com um ou mais nucléolos e REr abundante e um complexo de Golgi proeminente. Ocorre acúmulo de glicogênio e lipídio no citoplasma de condrocitos envelhecidos; nas preparações de rotina, as células têm aspecto vacuolado. Embora considerada uma célula menos ativa que o condroblasto, o condrócito é responsável pela manutenção permanente e contínua da matriz circunjacente.

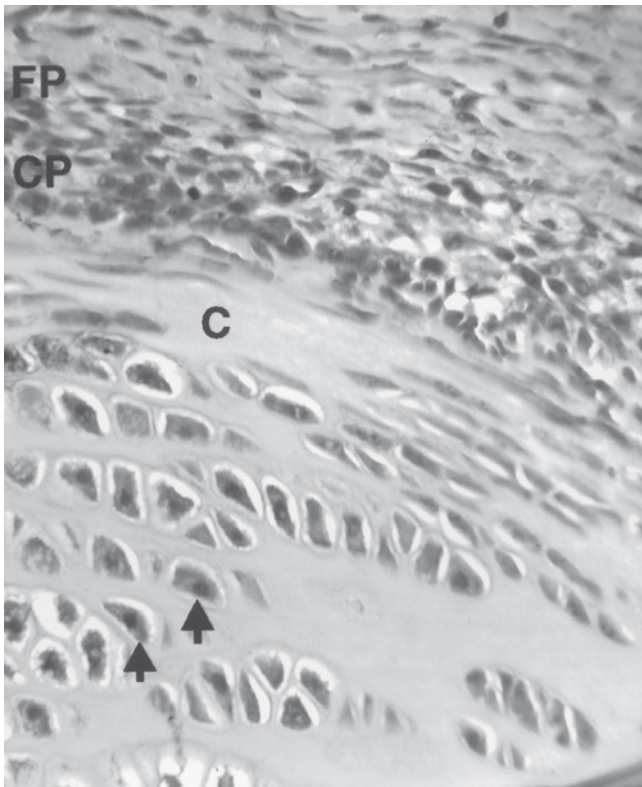


FIGURA 3.21 Cartilagem hialina imatura (cão). A camada fibrosa (FP) e a camada celular (CP) do pericôndrio circundam a cartilagem (C) que contém condroblastos (setas). Hematoxilina e eosina ($\times 300$).

Matriz cartilaginosa

A matriz da cartilagem é composta de fibras e substância fundamental, como observado em outros tecidos conjuntivos, mas a **matriz cartilaginosa** tem propriedades biomecânicas singulares. O colágeno forma a estrutura da matriz. O principal colágeno da cartilagem é do tipo II, mas o tipo I predomina na fibrocartilagem; outros tipos de colágeno estão presentes na cartilagem.

A substância fundamental contém os GAGs sulfato de condroitina, sulfato de queratano e ácido hialurônico. Todos desempenham um papel importante no transporte de água e eletrólitos, além de ligar a água, preservando a elasticidade da cartilagem. Os GAGs se complexam com uma “espinha dorsal” proteica para formar proteoglicanos (Fig. 3.18). Numerosos proteoglicanos se ligam a um núcleo de hialuronano com a ajuda de **proteínas de ligação**, formando assim um grande **agrecano**. Os proteoglicanos do agrecano também estão ligados a fibrilas de colágeno adjacentes, que formam uma malha frouxa que funciona como filtro molecular, limitando o movimento das moléculas maiores pela matriz.

Os componentes adicionais da matriz cartilaginosa incluem as moléculas adesivas, a **condronectina**, a **ancorina CII** e a **fibronectina**, que estão envolvidas na interação entre colágeno e condrocitos. A matriz é mineralizada por fosfato de cálcio, presente na forma de **hidroxiapatita**, na região profunda da cartilagem articular e nas zonas de hipertrofia, reabsorção e ossificação da fise.

No geral, a matriz é ligeiramente basofílica quando corada com H&E, reage de modo positivo com PAS e exibe metacroma-

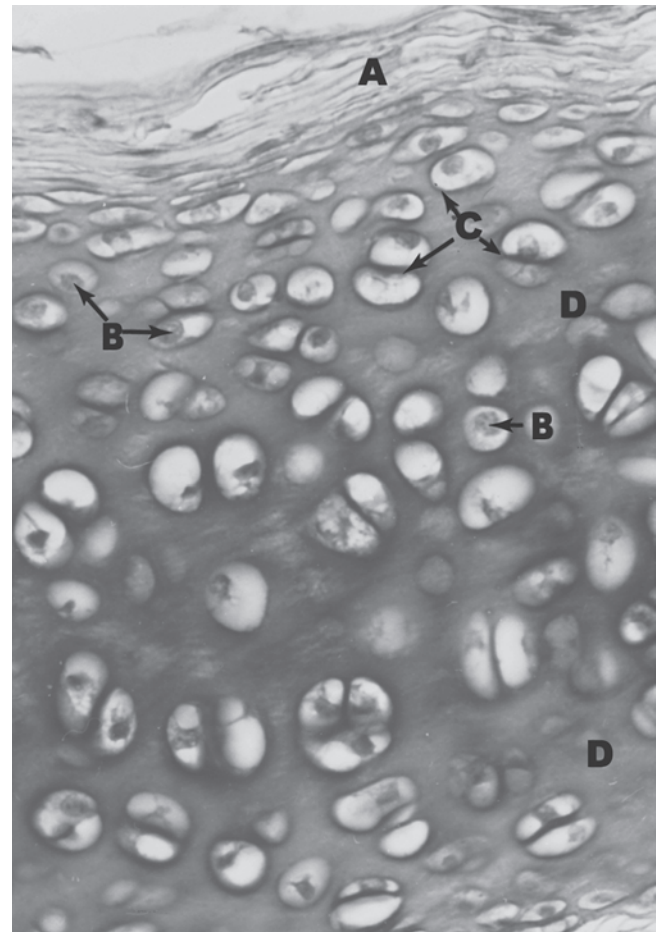


FIGURA 3.22 Cartilagem hialina madura (cão). O pericôndrio fibroso (A) circunda a massa cartilaginosa. Os condrocitos (B) situam-se nas lacunas. A matriz territorial (C) é mais escura que a matriz interterritorial (D). Hematoxilina e eosina ($\times 425$).

sia marcante com corantes metacromáticos. A intensidade da coloração varia ao longo da matriz em razão das variações na composição bioquímica da matriz relacionada às tensões biomecânicas.

Classificação da cartilagem

Com base nas diferentes características estruturais da matriz, são encontrados três tipos de cartilagem: **cartilagem hialina**, **cartilagem elástica** e **fibrocartilagem**.

Cartilagem hialina

A **cartilagem hialina** é encontrada nas superfícies articulares de ossos em articulações sinoviais, proporcionando sustentação no focinho, laringe, traqueia e brônquios. Forma a maior parte do esqueleto apendicular e axial no embrião.

Na cartilagem hialina madura, os condrocitos variam de tamanho (Fig. 3.22). Aqueles que situam-se próximos à superfície da cartilagem são pequenos e suas lacunas são elípticas, com eixos longitudinais paralelos à superfície. Profundamente na cartilagem, as células são maiores e mais poliédricas. Algumas lacunas contêm apenas uma célula; outras contêm duas, quatro ou, às vezes, seis células. Essas lacunas multicelulares são chamadas **niños celulares** ou **grupos celulares isógenos**.

A substância fundamental amorfa da cartilagem hialina é um gel firme que contém uma rede de fibrilas de colágeno tipo II. Visto que as fibrilas têm o mesmo índice refrativo da substância fundamental amorfa, não é possível visualizá-las nas preparações de rotina. Ao redor de cada condrócito, existe uma camada delgada de **matriz pericelular** que possui proteoglicanos, mas não apresenta colágeno. A **matriz territorial** circunda a matriz pericelular e é composta por uma rede de fibrilas colágenas e substância fundamental. A **matriz interterritorial** situa-se fora da matriz territorial e ocupa o espaço da matriz remanescente. Essa região da matriz contém grandes fibrilas colágenas e uma quantidade abundante de proteoglicanos. Diferenças em conteúdo de colágeno e proteoglicanos são responsáveis pelas diferenças de coloração entre regiões, conforme se observa com o microscópio óptico.

No nível ultraestrutural, os **grânulos de matriz** estão adjacentes aos condrócitos. Esses grânulos são proteoglicanos secretados pelos condrócitos e representam os estágios iniciais da produção de matriz. Posteriormente, os proteoglicanos passam a ser componentes de agreganos na matriz circunjacente.

Exceto nas superfícies articulares, a cartilagem hialina é circundada por tecido conjuntivo vascular chamado **pericôndrio**, que se compõe de duas camadas distintas (Fig. 3.21). A camada imediatamente adjacente à cartilagem é composta de condroblastos e uma rede de pequenos vasos sanguíneos; essa camada é denominada **camada celular** ou **condrogênica**. A **camada fibrosa** externa do pericôndrio consiste em fibras de colágeno e fibroblastos irregularmente dispostos.

Cartilagem elástica

A **cartilagem elástica** pode ser observada em locais que necessitam de elasticidade e certa rigidez, como na epiglote e no conduto auditivo externo. Ela faz também parte dos processos corniculados e cuneiformes da laringe.

Além de todos os componentes estruturais da cartilagem hialina, a cartilagem elástica possui uma rede densa de fibras elásticas que são visíveis nas preparações de rotina de H&E (Fig. 3.23). As fibras elásticas estão presentes em pequenas quantidades nas proximidades do pericôndrio, mas formam uma malha densa dentro da massa cartilaginosa. Condrócitos localizados longe da superfície da cartilagem elástica contêm muitos vacúolos

de gordura. Posteriormente, na vida adulta, essas células com gordura podem se transformar com frequência em tecido adiposo.

Fibrocartilagem

Dos três tipos de cartilagem, a **fibrocartilagem** é a que ocorre com menos frequência. Muitas vezes, esse tecido está interposto entre outros tecidos e cartilagem hialina, tendões ou ligamentos. A fibrocartilagem é encontrada nos discos intervertebrais e forma os meniscos da articulação da soldra do cavalo. Em cães, observa-se fibrocartilagem no esqueleto cardíaco, que une os músculos cardíacos atriais e ventriculares.

A característica mais notável da fibrocartilagem é a presença de fibras de colágeno tipo I salientes na matriz (Fig. 3.24). O aspecto microscópico da fibrocartilagem pode variar conforme a localização. A fibrocartilagem que fixa ligamentos e tendões ao osso possui grandes feixes de fibras colágenas dispersos em um plano paralelo à direção das forças de tração, com fileiras de pequenas lacunas que contêm condrócitos entre feixes de colágeno (Fig. 3.24A). No esqueleto cardíaco fibrocartilaginoso (trígono fibroso) do cão, os condrócitos e as fibras de colágeno estão distribuídos de forma mais aleatória (Fig. 3.24B). A substância fundamental amorfa é mais abundante ao redor da célula, enquanto o restante da matriz contém, sobretudo, feixes de fibras colágenas. A fibrocartilagem não possui um pericôndrio diferenciado; em alguns locais, a cartilagem está circundada por fibras de colágeno, mas não existe uma camada celular.

Desenvolvimento da cartilagem

A primeira indicação de formação da cartilagem no embrião é um aglomerado de células mesenquimatosas. Essas células crescem, descartam seus processos e sintetizam e secretam substância fundamental amorfa e procolágeno (tipo II). Frequentemente são chamadas de condroblastos, e os aglomerados celulares são denominados **centros de condrificação**. Com o aumento da matriz intercelular, as células assumem uma forma esférica e se isolam umas das outras em lacunas; nesse ponto, passam a ser referidas como **condrócitos**.

Os condroblastos passam por várias divisões mitóticas. Após cada divisão, uma nova matriz intercelular separa as duas células-filhas resultantes. Esse processo (conhecido como **cres-**

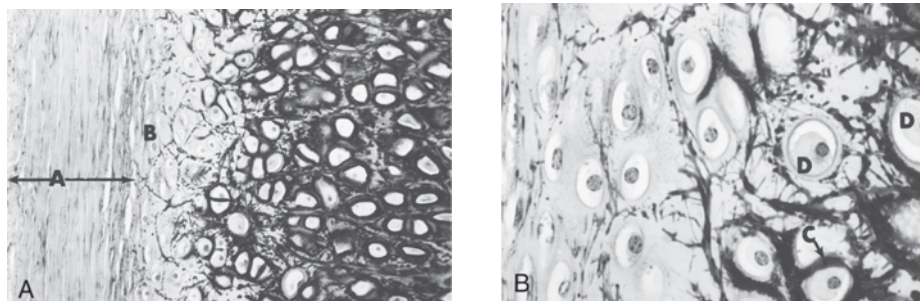


FIGURA 3.23 Cartilagem elástica, orelha externa (cão). **A.** Pericôndrio (A) com fibras elásticas esparsas (pretas) que penetram na camada celular (B) (× 80). **B.** A grande ampliação ilustra fibras elásticas (C) avançando pela matriz. Os condrócitos (D) praticamente preenchem as lacunas. Corante de Verhoeff (× 425).

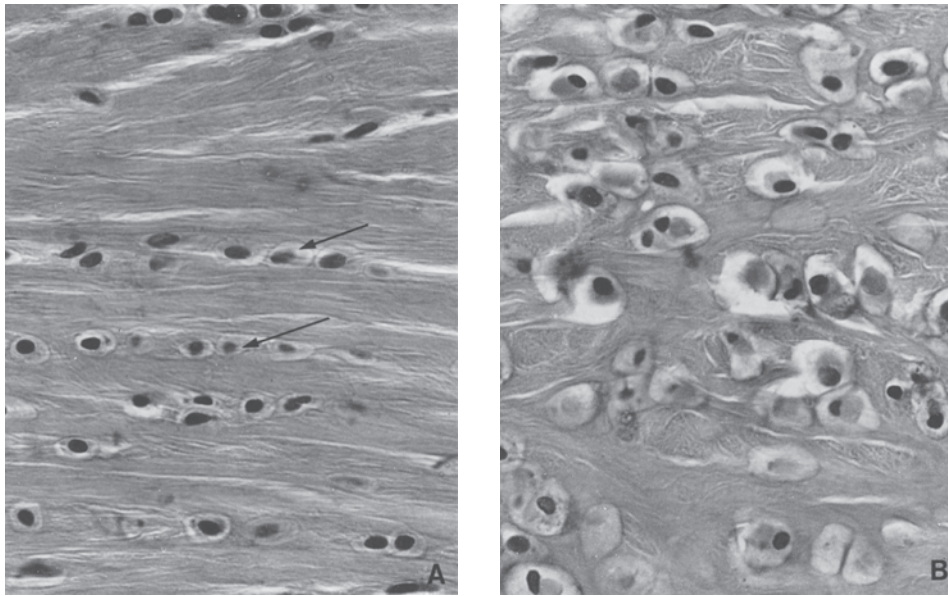


FIGURA 3.24 **A.** Fibrocartilagem na inserção de ligamento ao osso (cão). As lacunas (setas) estão orientadas no plano das forças de tração. Hematoxilina e eosina ($\times 300$). **B.** Esqueleto cardíaco (cão). As lacunas e fibras colágenas estão dispostas aleatoriamente. Hematoxilina e eosina ($\times 570$).

cimento intersticial) leva a uma expansão substancial da cartilagem de dentro para fora. Ao mesmo tempo, o mesênquima que circunda o primórdio cartilaginoso se diferencia no pericôndrio. Os condroblastos da camada celular do pericôndrio se dividem e secretam mais matriz na superfície da cartilagem. O processo é denominado **crescimento aposicional**. No adulto, persiste a capacidade da camada condrogênica em produzir cartilagem, mas permanece latente até que uma nova cartilagem seja necessária.

Durante o desenvolvimento da cartilagem elástica, os fibroblastos, no início, produzem fibrilas indiferenciadas e, posteriormente, transformam-se em condroblastos, e fibras elásticas maduras são identificadas na matriz.

Nutrição da cartilagem

Ao contrário de outros tecidos conjuntivos, a maioria das cartilagens é avascular. Portanto, os condrocitos precisam depender da difusão de nutrientes através da matriz gelificada. Esses nutrientes se difundem de capilares próximos no pericôndrio ou do líquido sinovial que banha a superfície da cartilagem. Quando a matriz intercelular se calcifica, não é possível realizar a difusão, e os condrocitos morrem. Esse fenômeno ocorre no envelhecimento, sendo natural no desenvolvimento do osso endocondral.

Se a cartilagem exceder 3 mm^3 de tamanho, os vasos poderão penetrar na matriz. Um exemplo de cartilagem vascularizada é a cartilagem hialina das epífises em desenvolvimento dos ossos longos, que contêm vasos sanguíneos e nervos circundados por tecido conjuntivo em estruturas chamadas **canais cartilaginosos**.

Osso

O osso é um tecido conjuntivo com células e fibras incrustadas em uma substância mineralizada dura, apropriada para funções de sustentação e proteção. Com função de órgão, o osso pro-

porciona sustentação interna para o corpo inteiro, assim como locais de fixação para os músculos e tendões necessários para os movimentos. Os ossos protegem o cérebro e órgãos na cavidade torácica e contêm a medula óssea no interior de seu espaço medular. Em termos metabólicos, o osso tem a função de proporcionar uma fonte de cálcio para a manutenção de níveis sanguíneos apropriados desse mineral e de diversos fatores de crescimento (p. ex., fator-beta transformador do crescimento [TGF- β]) que desempenham um papel na remodelagem.

O osso é um tecido dinâmico que é renovado e remodelado ao longo da vida de todos os mamíferos. Sua construção é singular, uma vez que proporciona a maior resistência à tração com a menor quantidade de peso, em comparação a qualquer tecido.

Células ósseas

Osteoblasto

O **osteoblasto** é a célula responsável pela formação ativa e pela mineralização da matriz óssea. Em relação à forma, as células variam de colunares a escamosas, e estão localizadas em superfícies ósseas onde o novo osso é depositado (Figs. 3.25 e 3.26). O núcleo está localizado na região basal do citoplasma intensamente basofílico. O complexo de Golgi e RER são estruturas conspicuas entre o núcleo e a superfície secretória do osteoblasto. A célula deposita **osteóide** (colágeno I e proteoglicanos), a matriz não mineralizada do osso. Além disso, o osteoblasto produz vários fatores de crescimento, como fator de crescimento do fibroblasto, fator de crescimento da insulina, fator de crescimento derivado da plaqueta e TGF- β .

Os osteoblastos se originam de células-tronco mesenquimatosas pluripotentes que também dão origem a condroblastos, fibroblastos e outros tipos celulares. A **célula osteoprogenitora**, que, por fim, transforma-se em um osteoblasto diferenciado, não tem aspecto morfológico típico; porém, moléculas de superfície ce-

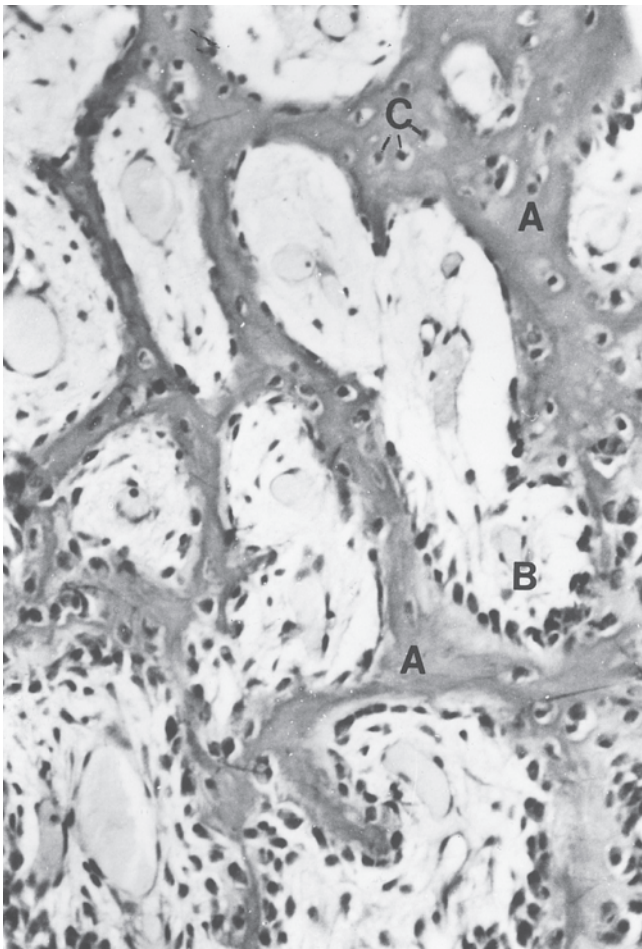


FIGURA 3.25 O osso trabecular (A) da osteogênese intramembranosa apresenta osteoblastos (B) e osteócitos (C) no interior das lacunas. Observe os vasos sanguíneos conspícuos no mesênquima. Hematoxilina e eosina ($\times 175$).

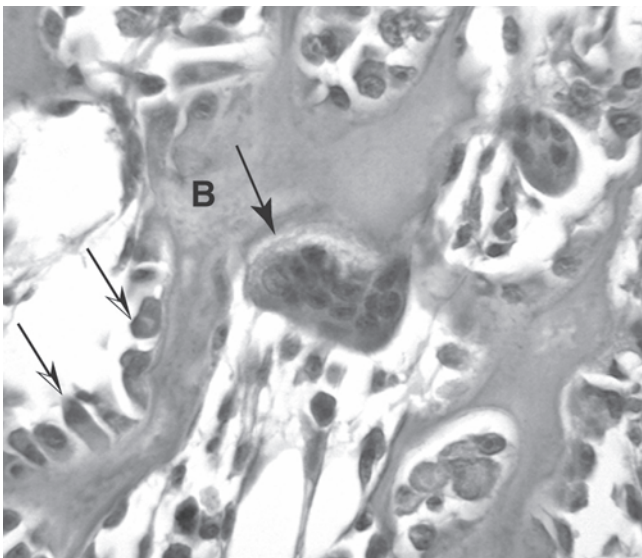


FIGURA 3.26 Osteoclasto em uma lacuna de erosão (seta) osso em reabsorção. Os osteoblastos (setas vazadas) estão formando osso (B). Hematoxilina e eosina ($\times 475$).

lular específicas expressas durante a diferenciação ajudam a identificar a linhagem celular. A proteína morfogênica óssea (BMP), uma proteína proveniente da matriz óssea, desempenha um papel importante na diferenciação de células-tronco em osteoblastos.

Os osteoblastos achatados e em repouso são conhecidos como **células de revestimento ósseo**. Essas células são encontradas nas superfícies de trabéculas e osso compacto adultos. Podem se transformar em osteoblastos ativos quando apropriadamente estimuladas.

Os osteoblastos possuem receptores para paratormônio (PTH) em sua superfície. Quando o PTH se liga ao osteoblasto, a célula libera fatores que estimulam a atividade osteoclástica.

Osteócito

À medida que a secreção da matriz se aproxima de seu término, aproximadamente 10% dos osteoblastos encontram-se circundados com osteoide, em processo de modulação para osteócitos. O **osteócito** é a principal célula no osso maduro e reside em uma **lacuna** circundada por matriz intersticial calcificada (Fig. 3.25). Diversos processos delgados e longos se estendem desde o corpo celular através de **canalículos** existentes no interior da matriz, para fazer contato com osteócitos adjacentes. Nos pontos de contato, observam-se junções de hiato, proporcionando comunicação entre osteócitos. Além disso, os longos processos celulares do osteócito são capazes de encurtar e alongar. Essa atividade pode funcionar como uma “bomba” para movimentar líquido através das lacunas e canalículos para a transferência de metabólitos desde a superfície do osso. As organelas dos osteócitos jovens são semelhantes às dos osteoblastos; porém, durante o processo de maturação, o complexo de Golgi e RER se tornam menos salientes e a quantidade de lisossomos aumenta.

Ainda não foi elucidado por completo o modo pelo qual osteócitos preservam a integridade da matriz óssea. Eles são essenciais para a preservação da estrutura óssea porque, ao morrerem, deslocam-se imediatamente até a área e reabsorvem o osso. Assim, sinais provenientes de osteócitos apoptóticos podem ser parte de uma via de sinalização para o início da remodelagem óssea.

Os osteócitos também podem ter algum papel na homeostase do cálcio, embora o osteoclasto seja basicamente responsável pela liberação do mineral por meio da reabsorção óssea. Acredita-se que os osteócitos removam e reponham o osso perilacunar, uma camada de 1 μm imediatamente adjacente ao osteócito. A remoção do osso perilacunar chama-se **osteólise osteocítica**. Ainda não foi esclarecida a extensão em que esse processo normalmente ocorre.

As paredes das lacunas e dos canalículos são revestidas por GAGs. A manutenção desse revestimento pelos osteócitos é importante para a manutenção da integridade desse tecido.

Osteoclasto

O **osteoclasto** é uma grande célula polinucleada localizada na superfície do osso (15 a 30 núcleos por célula, que mede 40 a 100 μm de diâmetro) (Fig. 3.26). Osteoclastos mononucleares ocasionais não são reconhecidos com facilidade. O citoplasma é acidofílico e contém uma pequena quantidade de RER, ribossomos, inúmeras vesículas homogêneas e mitocôndrias.

O osteoclasto ativado tem uma borda franzida, criada por extensos pregueamentos da membrana celular que se estende através da superfície óssea. A célula secreta enzimas ácidas e li-

ossômicas nessa região. A membrana celular imediatamente adjacente à borda franzida se adere de maneira firme à superfície óssea, vedando a área de reabsorção óssea ativa. Durante o processo de digestão enzimática da matriz óssea, forma-se uma **lacuna de erosão** (lacuna de Howship). A lacuna é observada depois que o osteoclasto não está mais presente, o que serve como indicação de áreas prévias de reabsorção. Os osteoclastos também podem ser encontrados em unidades de remodelagem óssea, como parte de um complexo celular que remodela o osso cortical no adulto (descrito mais adiante neste capítulo). Além da liberação de componentes minerais e proteicos do osso, os osteoclastos também são responsáveis pela liberação e ativação de TGF- β da matriz. Os osteoclastos são estimulados pelo PTH, interleucinas e ligante de osteoprotegerina (OPGL, RANKL); essas células contêm calcitonina, osteoprotegerina (OPG) e esteroides gonadais.

Os osteoclastos são derivados de células-tronco pluripotentes (CFU-GM) da medula óssea, que também dão origem a monócitos e macrófagos. A diferenciação final para um osteoclasto, a partir de um monócito circulante, ocorre depois que as células são recrutadas para os locais de reabsorção óssea. Ao final do seu ciclo vital, os osteoclastos sofrem apoptose.

Matriz óssea

A matriz óssea se compõe de osteoide produzido pelos osteoblastos. Ocorre mineralização do osteoide quando cristais de hidroxiapatita são depositados na estrutura de osteoide.

A substância intercelular orgânica do osso contém glicosaminoglicanos sulfatados, glicoproteínas e colágeno. As glicoproteínas do osso são fosfatase alcalina, osteonectina, osteopontina e sialoproteína. Acredita-se que essas glicoproteínas desempenhem vários papéis na mineralização óssea. Outra proteína não colágena, osteocalcina, regula a atividade dos osteoclastos.

O colágeno tipo I predomina na matriz óssea, com traços dos tipos III, V e X. As fibrilas de colágeno em cada lamela osteonal avançam em uma direção espiralada com relação ao eixo longitudinal do canal central. Além de sua orientação espiral, as fibrilas de colágeno fazem alternância, em ângulos retos, com aquelas em cada lamela adjacente. Esse arranjo confere uma resistência considerável a cada osteon.

O componente inorgânico do osso consiste em cristais submicroscópicos de hidroxiapatita depositados em forma de agulhas delgadas na rede de fibrilas colágenas. Esse eficiente arranjo aumenta a resistência à tração que é característica do osso. Os principais íons nos sais ósseos são Ca, CO₃, PO₄ e OH, e as quantidades de Na, Mg e Fe são substanciais. Portanto, o osso é o principal reservatório de cálcio e fósforo, que são mobilizados quando necessário.

Características estruturais e funcionais

O osso adulto é diferenciado da cartilagem em razão da presença de um sistema canalicular e uma irrigação vascular direta. O processo de crescimento ósseo também é diferente do da cartilagem.

A cartilagem adulta depende inteiramente da difusão para sua nutrição; entretanto, o osso possui um sistema lacunar-canalicular exclusivo para o fornecimento dos metabólitos às células ósseas em uma matriz mineralizada, na qual não existe a opção de difusão (Figs. 3.27 e 3.28). Os canálculos se estendem de uma lacuna à outra e até a superfície óssea, onde se abrem no tecido conjuntivo

que circunda os capilares. O sistema canalicular proporciona um sistema de condutos para nutrição dos osteócitos maduros localizados profundamente no osso, e a extensa rede capilar para o osso melhora ainda mais a eficiência do sistema canalicular.

Ao contrário da cartilagem, o osso cresce apenas por aposição. Tendo em vista que a substância intercelular mineraliza tão rapidamente, não ocorre crescimento ósseo intersticial. Entretanto, o osso muda de forma e aumenta ou diminui de tamanho mediante a adição ou remoção de camadas de uma ou mais das suas superfícies existentes.

Estrutura macroscópica

Um osso longo adulto (p. ex., úmero) consiste em extremidades alargadas (**epífises**) conectadas por um tubo cilíndrico oco (**diáfise**) (Fig. 3.29). As extremidades das epífises estão revestidas por uma camada delgada de cartilagem hialina, conhecida como **cartilagem articular**, enquanto o restante da superfície externa do osso está coberta por uma membrana fibrosa vascular, o **periósteo** (Figs. 3.27 e 3.30). Cada região do osso é composta por osso lamelar, mas com disposição diferente, para o melhor desempenho de sua função biomecânica. As epífises possuem uma delgada concha de osso denso (osso subcondral) embaixo da cartilagem articular. Uma rede de **trabéculas** forma osso esponjoso, que se estende a partir do osso subcondral para formar o centro do osso. A parede da diáfise se compõe de osso **compacto**, que contém osteons. A cavidade interna (medular) do osso é revestida por **endósteo** e contém tecido adiposo ou medula óssea vermelha (hemopoética) ou amarela (adiposa), dependendo da idade do animal ou da região do osso.

No animal em processo de crescimento, a diáfise e a epífise estão separadas pela região **epifisária-metáfisária** (Fig. 3.31). Essa região consiste em uma placa de cartilagem hialina especializada, a **fise** e a **metáfise**, uma região de osso trabecular subjacente à fise. A fise, também chamada de placa de crescimento cartilaginosa, é responsável pelo crescimento, no comprimento, dos ossos dos animais. Durante o processo de crescimento, são formadas trabéculas temporárias com núcleos cartilaginosos na metáfise e mais tarde modeladas em trabéculas ósseas permanentes (Figs. 3.29 e 3.31). Com a cessação do crescimento, as células cartilaginosas da fise param de proliferar, mas continua a formação óssea no lado metafisário da fise. Uma placa óssea transversal perfurada (cicatriz epifisária) toma o lugar da fise no animal esqueleticamente maduro. A cicatriz epifisária pode ser visualizada nas radiografias (linha epifisária).

Preparação histológica

Em razão de seus depósitos minerais densos, é difícil seccionar e processar material ósseo para procedimentos histológicos. A descalcificação antes do processamento histológico remove o mineral do osso, restando apenas a matriz orgânica e as células ósseas para estudo (Fig. 3.32). Se for necessário o exame de mineral ósseo, as seções não descalcificadas podem ser preparadas por técnicas especiais (Fig. 3.28).

Estrutura microscópica

As camadas mais externas da diáfise de um osso longo consistem em um osso compacto disposto em forma de **lamelas circunferenciais externas** (2 a 8 μ m de espessura). Profundamente às lamelas circunferenciais externas, encontram-se osteons (sistemas de Havers) formados por lamelas concêntricas que circun-

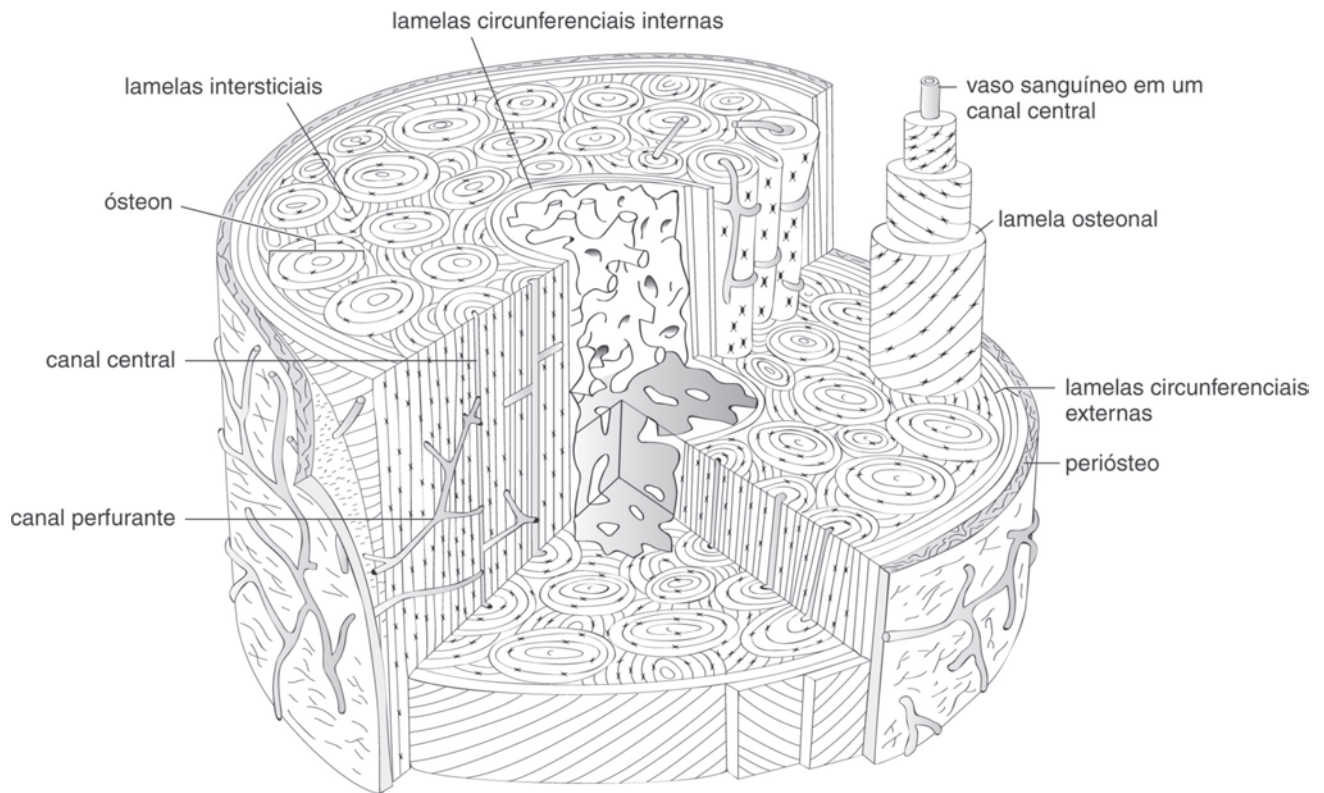


FIGURA 3.27 A unidade estrutural do osso compacto é o osteon cilíndrico. Nesta ilustração, foi feito o “telescopamento” do material para ilustrar as lamelas osteonais concêntricas que circundam o canal central. Vasos sanguíneos alcançam o canal central por meio de canais perfurantes provenientes da superfície periosteal ou endosteal. O espaço entre osteons adjacentes está preenchido por lamelas intersticiais, e lamelas circunferenciais internas e externas formam as superfícies do osso compacto.

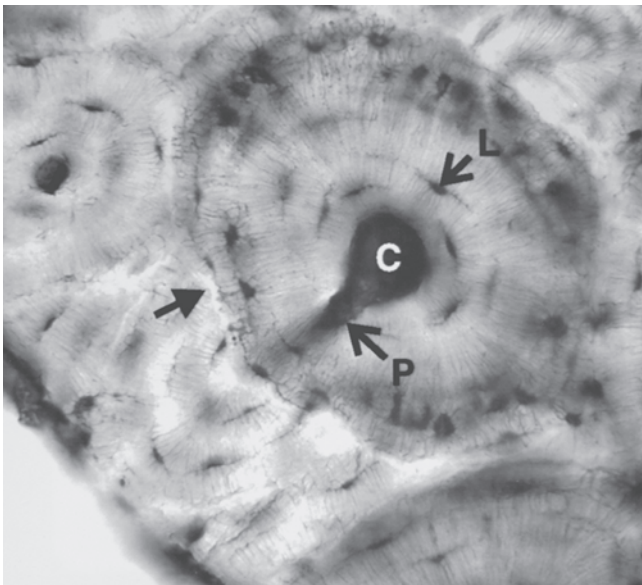


FIGURA 3.28 Osteon do osso fundado circundado por uma clara linha de cemento (seta cheia). O canal central (C) contém vasos sanguíneos, linfáticos e nervos, e se ramifica em um canal perfurante transversal (P). Lacunas (L) se localizam entre lamelas de osso compacto que circundam o canal central. Canaliculos finos se estendem de cada lacuna. Material sem coloração (× 230).

dam canais vasculares orientados em sentido longitudinal (**canais centrais**) (Fig. 3.27). As superfícies internas do osso compacto de animais adultos se compõem de **lamelas circunferenciais internas** que circundam a cavidade medular.

Lacunas estão localizadas entre cada lamela do osso compacto (Fig. 3.28). Saindo das lacunas, estão os **canaliculos** ramificantes que penetram e se juntam a canaliculos de lamelas adjacentes. Assim, lacunas e canaliculos formam um grande sistema de vias comunicantes para o transporte de nutrientes.

O **canal central** (canal de Havers) de cada osteon contém capilares, vasos linfáticos e fibras nervosas não mielinizadas; todas essas estruturas são sustentadas por tecido conjuntivo reticular. Os canais centrais estão conectados entre si e com a superfície livre por canais transversais ou horizontais chamados **canais perfurantes** (canais de Volkmann) (Figs. 3.27 e 3.28).

Praticamente todos os ossos são revestidos por uma camada robusta de tecido conjuntivo, o **periosteio** (Figs. 3.27 e 3.30). Por sua vez, o periosteio tem duas camadas: uma **camada osteogênica** interna, que fornece as células necessárias para a formação do osso, e uma **camada fibrosa** externa composta de fibras colágenas dispostas de forma irregular e vasos sanguíneos. Os vasos se ramificam e penetram nos canais perfurantes; por fim, alcançam o canal central dos osteons. A camada celular é mais evidente em animais jovens que em animais adultos. O periosteio está firmemente ade-

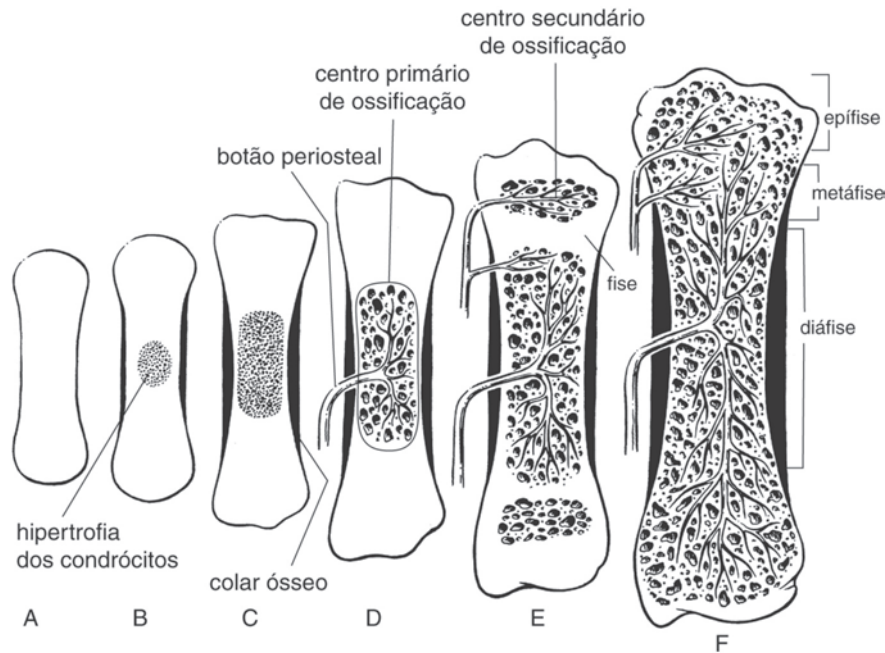


FIGURA 3.29 Os estágios da ossificação endocondral de um osso longo. **A.** No início, forma-se um modelo de cartilagem hialina. **B.** Os condrócitos no centro do modelo sofrem hipertrofia. **C.** Inicia-se a formação de um colar ósseo em torno do modelo de cartilagem. **D.** Vasos sanguíneos provenientes do periósteo (botão periosteal) invadem o modelo de cartilagem, trazendo células osteogênicas para dar início ao centro primário de ossificação. **E.** A fise (placa de crescimento) e centros secundários de ossificação se estabelecem. **F.** A fise se fecha no osso maduro, e ocorre formação de uma cavidade medular confluyente a partir da epífise até a diáfise.

rido ao osso por feixes de fibras colágenas irregulares que foram incorporadas às lamelas circunferenciais externas do osso. Essas fibras chamam-se **fibras perfurantes (de Sharpey)** (Fig. 3.30). Não existe periósteo sobre a superfície da cartilagem articular hialina e em locais de inserção de tendões e ligamentos nos ossos.

A cavidade medular e os canais centrais e perfurantes são revestidos por uma camada de células escamosas de revestimento ósseo, osteoblastos e osteoclastos, chamada **endóstio**. Algumas células do endóstio enviam processos aos canalículos para se unirem a processos de osteócitos próximos. Recentemente, foi sugerida a possibilidade de essas células formarem uma barreira iônica, de modo que o líquido que flui através das lacunas e canalículos estaria separado do líquido intersticial. Além disso, as células endosteais podem desempenhar certo papel na homeostase dos minerais, pela regulação do fluxo de cálcio e fosfato para dentro e fora dos líquidos que banham o osso, mantendo assim um microambiente ideal para o crescimento dos cristais ósseos.

Osteogênese

O osso é formado por um processo de duas etapas. Em primeiro lugar, o osteoide é depositado por osteoblastos, seguido pela mineralização do osteoide alguns dias depois. Foram propostas duas teorias para o início da mineralização óssea. A **teoria da nucleação** propõe que as regiões orificiais das fibrilas de colágeno tipo I funcionam como principal local de deposição dos cristais de fosfato de cálcio. Uma segunda teoria descreve **vesículas da matriz**, que são estruturas circundadas por membrana que se formam ao longo da membrana do osteoblasto. As vesículas contêm lipídio, íons cálcio

acumulados e fosfatase alcalina – substâncias imprescindíveis para o início e manutenção do processo de mineralização.

O osso é classificado pelo arranjo das fibrilas de colágeno na matriz (osso reticulado [ou trançado] *versus* lamelar) ou pelo tipo de tecido conjuntivo precursor (ossificação intramembranosa *versus* endocondral).

O **osso reticulado** possui fibrilas de colágeno que estão dispostas de maneira anastomosante e irregular (Fig. 3.32), enquanto o **osso lamelar** apresenta uma matriz mais organizada, que é depositada em camadas (Fig. 3.28). O osso reticulado se forma rapidamente e é considerado uma forma óssea imatura. Comumente é substituído pelo osso lamelar e é encontrado nos ossos em desenvolvimento, em locais de reparo de fratura e em certos tumores ósseos. A cartilagem calcificada e o osso reticulado parecem sofrer mineralização em associação com vesículas da matriz, ao passo que a mineralização do osso lamelar parece seguir a teoria da nucleação.

Independentemente do local, o osso se desenvolve por um processo de transformação a partir de um tecido conjuntivo existente. Os dois tipos de desenvolvimento ósseo dependem de células específicas que se diferenciam em dois microambientes distintos. Quando o osso se forma diretamente do tecido conjuntivo, o processo é denominado **ossificação intramembranosa** (Fig. 3.32). Essa nomenclatura surgiu porque o tecido mole localizado onde o osso se formará está disposto em uma camada e, portanto, é membranoso. O processo de formação óssea em modelos cartilaginosos preexistentes é denominado **ossificação endocondral** ou **intracartilaginosa** (Fig. 3.33). Durante esse processo, a carti-

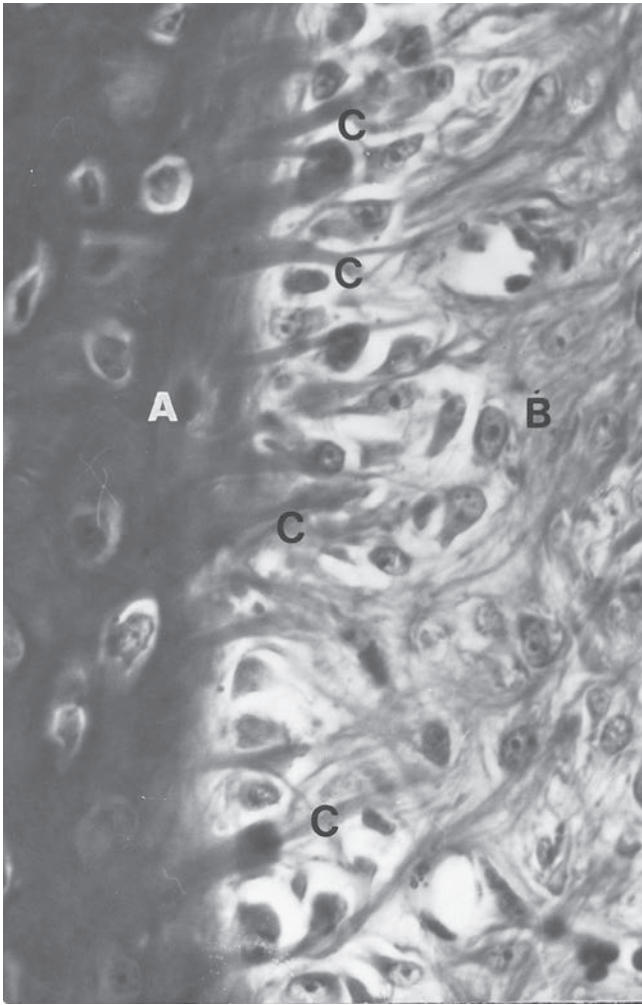


FIGURA 3.30 Osso descalcificado (gato). Osso (A) com periosteio (B) fixado por fibras perfurantes (C). Hematoxilina e eosina (× 500). (Cortesia de A. Hansen.)

lagem calcificada é substituída por osso. Os termos intramembranoso e endocondral indicam o tipo de microambiente no qual o osso se forma e não o tipo de osso adulto. Exemplificando, tanto a formação óssea intramembranosa quanto a endocondral podem dar origem ao osso esponjoso no adulto.

Ossificação intramembranosa

O processo de ossificação intramembranosa ocorre dentro do tecido conjuntivo bem vascularizado, como aquele encontrado no *diploë* das calvárias do crânio em desenvolvimento. Células osteoprogenitoras se diferenciam em osteoblastos. Essas células começam a sintetizar e a secretar osteoide. O primeiro componente secretado do osteoide é colágeno, e os constituintes remanescentes da substância fundamental são produzidos um pouco mais tarde. Durante o início da osteogênese intramembranosa, os osteoblastos encontram-se circundados por uma matriz parcialmente mineralizada que contém fibrilas de colágeno visíveis (Fig. 3.32). Gradualmente, mais osteoide é produzido, seguido pela mineralização completa. Como resultado, alguns osteoblastos ficam encarcerados dentro de suas lacunas e se transformam em osteócitos. Esses fragmentos de osso em desenvolvimento pequenos e isolados no inte-

rior do tecido conjuntivo chamam-se **centros de ossificação**, que por fim se irradiam em várias direções, formando trabéculas (Fig. 3.25). Esse osso é denominado **trabecular** ou **esponjoso**.

As trabéculas ósseas aumentam em espessura e comprimento pela adição de novas lamelas, formando uma esponjosa primária de osso trabecular. Nas áreas da esponjosa em que se forma osso compacto, o espaço mesenquimatoso entre trabéculas é preenchido com tecido ósseo, exceto por um canal central que contém a vasculatura do novo osteon. Em regiões onde há persistência de osso esponjoso, o tecido mole mesenquimatoso localizado entre as trabéculas se transforma em medula óssea.

Ossificação endocondral

Ossos das extremidades, coluna vertebral, pelve e base do crânio são formados inicialmente como modelos de cartilagem hialina que são substituídos por tecido ósseo no embrião em desenvolvimento.

Centro primário de ossificação. À medida que o modelo cartilaginoso cresce tanto em espessura quanto em comprimento, atinge um estágio em que a maior parte do crescimento remanescente ocorre nas extremidades do modelo. Os condrócitos na seção intermediária maturam e crescem; assim, a matriz entre as células hipertrofiadas sofre extremo adelgaçamento (Fig. 3.33). Ao mesmo tempo, esses condrócitos liberam vesículas da matriz, semelhantes àsquelas dos osteoblastos, que promovem calcificação da matriz cartilaginosa circunjacente. Essa calcificação impede que os condrócitos hipertrofiados recebam nutrição adequada, resultando em sua degeneração e morte.

Nesse meio-tempo, o pericôndrio é invadido por diversos capilares. Esse evento altera o microambiente da camada condrogênica para outro que favorece a osteogênese na superfície do modelo cartilaginoso. As células osteoprogenitoras dessa camada se diferenciam em osteoblastos e formam uma delgada concha de osso em torno da seção intermediária do modelo cartilaginoso. Essa **faixa periosteal** ou **colarinho ósseo** se forma por ossificação intramembranosa, e o pericôndrio se transforma no periosteio. Os vasos sanguíneos são essenciais para a ativação do potencial osteogênico da camada interna do pericôndrio, cujas células preservam a capacidade de diferenciação em condroblastos ou osteoblastos ao longo de sua existência. Essa capacidade é em particular significativa nos casos de consolidação de fraturas, durante os quais ocorre formação de cartilagem em áreas que estão relativamente carentes de capilares, mas a ossificação endocondral ocorre assim que os capilares crescem na área.

Após a formação do colarinho ósseo em torno da seção intermediária do modelo, vasos sanguíneos do periosteio invadem a área dos condrócitos hipertrofiados em processo de degeneração, o que eleva o nível de oxigênio (Fig. 3.29 e 3.34). As células osteoprogenitoras do periosteio, perícitos e células mesenquimatosas indiferenciadas acompanham os capilares invasores. Esses vasos sanguíneos e suas células associadas constituem o **botão periosteal**. Quando essa estrutura chega ao interior da seção intermediária do modelo de cartilagem, estabelece-se o **centro primário de ossificação**. Sob a influência de fatores indutivos para formação de tecido ósseo existentes no plasma sanguíneo, as células osteoprogenitoras que acompanham os capila-

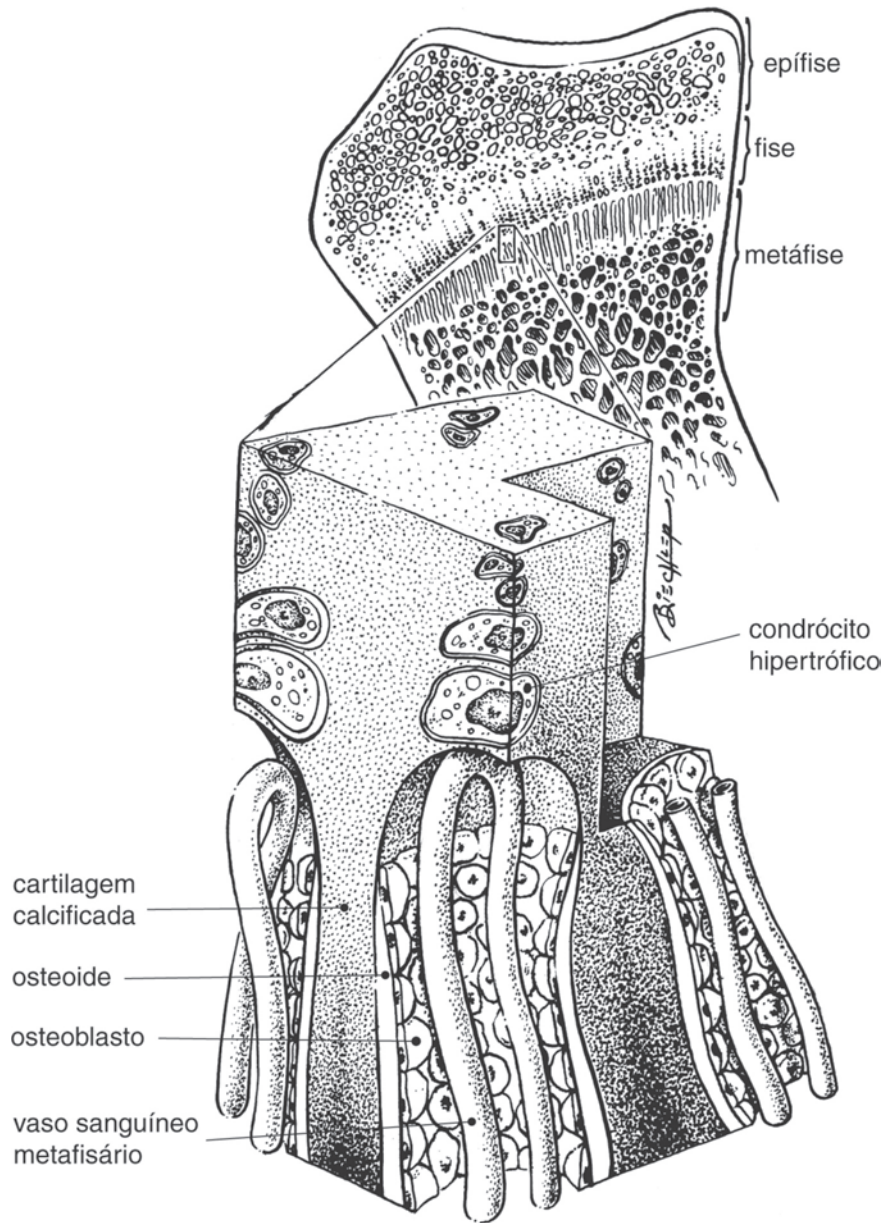


FIGURA 3.31 Vasos sanguíneos metafisários se dobram abruptamente na zona de reabsorção. Alças capilares invadem as lacunas dos condrócitos hipertróficos em degeneração. Osteoblastos formam tecido ósseo nos remanescentes da cartilagem fisária calcificada.

res se diferenciam em osteoblastos. Essas células se agrupam em torno de fragmentos da cartilagem calcificada, começam a sintetizar e secretar osteoide e, um pouco mais tarde, contribuem para o processo de mineralização. Essa atividade osteoblástica tem continuidade até que sejam formadas trabéculas ósseas com núcleos de cartilagem calcificada.

Enquanto o centro primário de ossificação está se formando, a cartilagem em cada extremidade do modelo continua a proliferar por crescimento intersticial, resultando em um aumento no comprimento do modelo. O colarinho ósseo circunjacente à diáfise continua a aumentar em espessura e comprimento; assim, o osso primitivo no centro primário de ossi-

ficação não é mais necessário para a manutenção do processo. Portanto, a maior parte do osso no centro primário é reabsorvida por osteoclastos, formando assim a cavidade medular, que é preenchida por tecido hemopoético desenvolvido a partir das células mesenquimatosas indiferenciadas importadas com o botão periosteal.

Centros secundários de ossificação. As epífises cartilaginosas dos ossos longos maiores formam centros de ossificação adicionais, conhecidos como **centros secundários** (Fig. 3.29). A cartilagem epifisária de animais neonatos está bem provida de **canais cartilaginosos** com arteríolas, vênulas e fibras nervosas não mielinizadas; todas estão circundadas por tecido conjuntivo (Fig. 3.35).

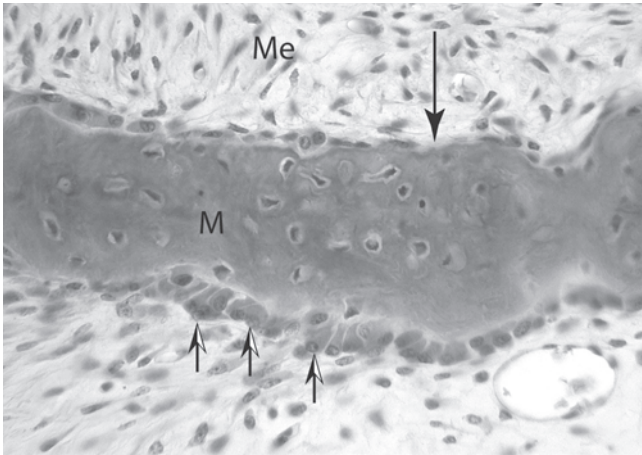


FIGURA 3.32 Desenvolvimento de osso intramembranoso. O osso é formado por osteoblastos (setas vazadas) circunjacentes à espícula do osso maduro (seta). Fibrilas de colágeno dispostas irregularmente estão presentes na matriz óssea (M); assim, o tecido é considerado osso reticulado. O mesênquima (Me) circunda o osso em processo de formação. Hematoxilina e eosina ($\times 600$).

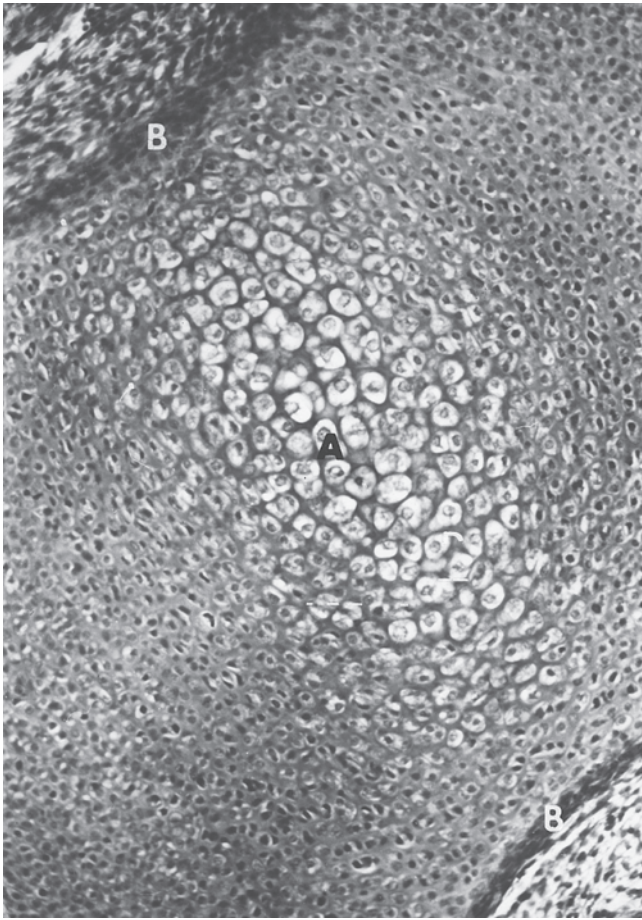


FIGURA 3.33 Ossificação endocondral de um osso longo (cão). Células cartilaginosas hipertrofiadas (A) estão situadas no centro do modelo. Observe os delgados remanescentes de cartilagem mineralizada entre as lacunas aumentadas; pericôndrio (B). Hematoxilina e eosina ($\times 80$).

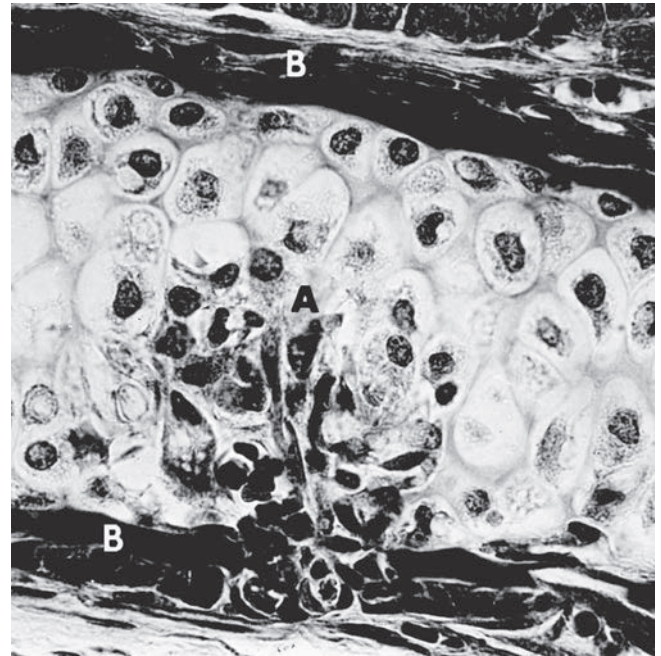


FIGURA 3.34 Centro primário de ossificação (gato). Botão periosteal (A) penetrando na cartilagem hipertrofiada. Pericôndrio (B). Método tricômico de Crossman ($\times 570$).

Esses canais originam-se no pericôndrio e estão regularmente espaçados por toda a epífise, propiciando nutrientes para determinada área. Os vasos sanguíneos não ingressam na fise nem penetram na futura cartilagem articular. As arteríolas desses canais terminam em um glomérulo capilar, e os locais iniciais de ossificação ocorrem na forma de numerosos focos adjacentes aos glomérulos. Ao iniciar a ossificação, os condrócitos adjacentes ao glomérulo do canal cartilaginoso hipertrofiam e degeneram, calcificando a matriz circunjacente. Esse processo é seguido pelo surgimento de camadas orientadas em sentido circular de condrócitos hipertróficos e em processo de divisão. Assim, esse arranjo celular se parece com o das zonas de crescimento na fise. Considerando que o tecido conjuntivo nos canais cartilaginosos tem continuidade com o pericôndrio, essas células têm o mesmo potencial osteogênico para formação de tecido ósseo. Por fim, esses focos se fundem com um centro secundário de ossificação isolado, formando osso esponjoso na epífise.

A ossificação não substitui toda a cartilagem epifisária. Uma quantidade suficiente é mantida, de forma que a parte epifisária funciona como “gabarito” para a dilatação da extremidade do osso, enquanto a parte superficial serve como cartilagem articular. Uma placa cartilaginosa transversal permanece entre a diáfise e cada epífise. Em animais domésticos, essa fise persiste até a puberdade; em seguida, também é substituída por osso.

Crescimento no comprimento

A fise e a metáfise participam do crescimento ósseo em seu comprimento, proporcionando suporte para a formação do osso esponjoso metafisário. O contínuo crescimento intersticial da cartilagem na fise, que envolve hiperplasia condrocítica, síntese de proteoglicanos e hipertrofia condrocítica, tem a função de alongar os ossos longos.

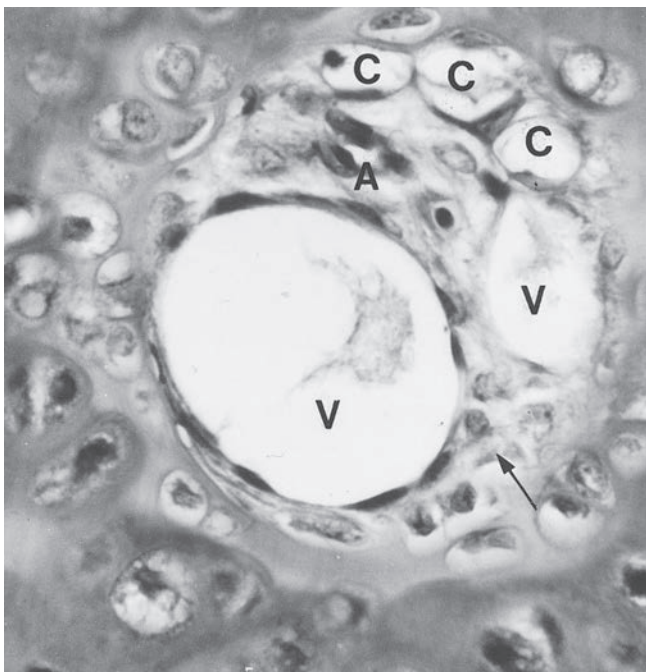


FIGURA 3.35 Canal cartilaginoso na epífise de um filhote de cão com 1 dia de idade, que contém uma arteríola (A), vênulas (V) e capilares glomerulares (C). Cartilagem em degeneração na seta.

São identificadas cinco zonas ou regiões distintas em uma secção longitudinal pela fise (Fig. 3.36). Desde a epífise até a metáfise, estão presentes as seguintes zonas:

1. **A zona de reserva** (zona de repouso), adjacente ao osso e à cavidade medular da epífise (Fig. 3.37). Aqui, os pequenos condrócitos estão dispersos em um padrão irregular e são nutridos por vasos sanguíneos epifisários, que estão dispostos em glomérulos. Vesículas da matriz, estruturas circundadas por membrana parecidas com as produzidas pelos osteoblastos, são formadas por condrócitos nessa zona, mas não ocorre mineralização da matriz até mais profundamente na fise.
2. Na **zona de proliferação**, os condrócitos são um pouco maiores e formam fileiras de colunas paralelas ao eixo longitudinal do osso em desenvolvimento (Fig. 3.37). Novas células são produzidas por divisão celular no topo das colunas. As células nas colunas possuem todas as organelas necessárias para a síntese de matriz, e cada célula está separada da célula situada em uma lacuna adjacente por uma camada de matriz.
3. À medida que a maturação avança na **zona de hipertrofia**, as células aumentam em tamanho e começam a acumular cálcio. O cálcio celular é liberado na matriz da zona hipertrofica profunda, e as vesículas de matriz começam a absorver o mineral. A ação da fosfatase alcalina e das proteases neutras liberadas das vesículas de matriz provoca aumento local de fosfatase. O acúmulo de cálcio nas vesículas e o aumento do fosfato levam à mineralização da matriz, e as duas ou três últimas células hipertrofiadas da coluna são marginadas por uma parede de matriz calcificada. Os septos transversais entre as células não calcificam. Algumas dessas

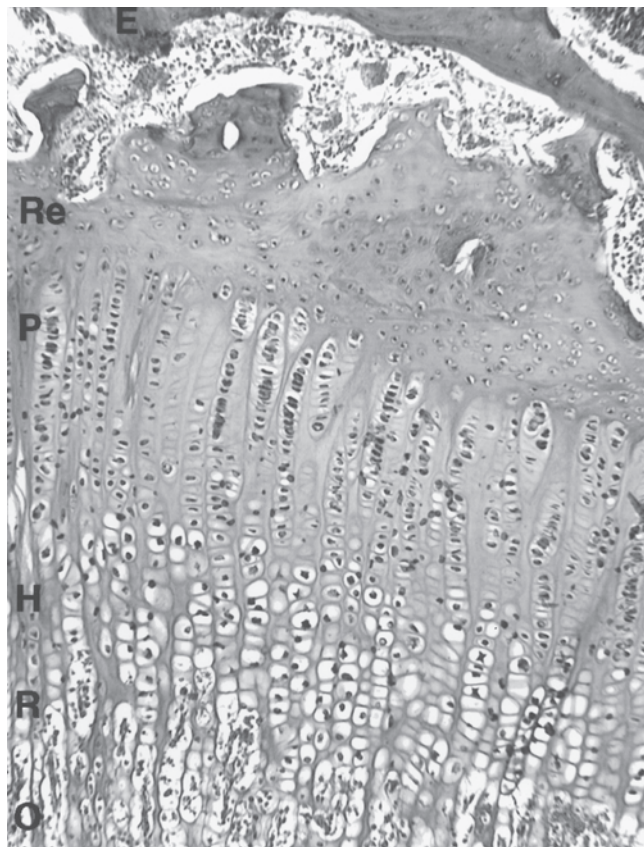


FIGURA 3.36 A fise está firmemente fixada ao osso epifisário (E). Os condrócitos na zona de reserva (Re) estão dispersos na matriz. Na zona de proliferação (P), os condrócitos estão dispostos em colunas. As células aumentam de tamanho na zona de hipertrofia (H). Capilares metafisários ingressam na zona de reabsorção (R), e ocorre formação de osso sobre os remanescentes cartilagosos da fise, na zona de ossificação (O). Hematoxilina e eosina ($\times 200$).

células hipertrofiadas ficam encarquilhadas, e seu núcleo picnótico parece estar aderido ao septo transversal.

4. Os capilares metafisários fazem uma dobra aguda em U na **zona de reabsorção**, retornando à circulação medular (Figs. 3.31 e 3.38). Alças capilares individuais e tecido conjuntivo perivascular invadem as lacunas dos condrócitos hipertróficos em degeneração localizados na base das colunas celulares.
5. Na **zona de ossificação**, os osteoblastos se diferenciam das células que acompanham os capilares invasores. Essas células depositam osso nos remanescentes das paredes calcificadas das lacunas condrocíticas. As trabéculas ósseas resultantes com centros cartilagosos calcificados são conhecidas coletivamente como **esponjosa primária** (Figs. 3.31 e 3.39).

A superfície de muitas trabéculas da esponjosa primária é coberta com numerosos osteoclastos por curta distância até a metáfise. Os precursores desses osteoclastos chegam juntamente com os vasos metafisários invasores, e se diferenciam em osteoclastos funcionais no interior do osso. Os osteoclastos reabsorvem ativamente osso da superfície das trabéculas e reduzem a quantidade dessas estruturas.

Tendo em vista que os núcleos cartilagosos das trabéculas têm continuidade com a matriz cartilaginosa da fise, as novas tra-

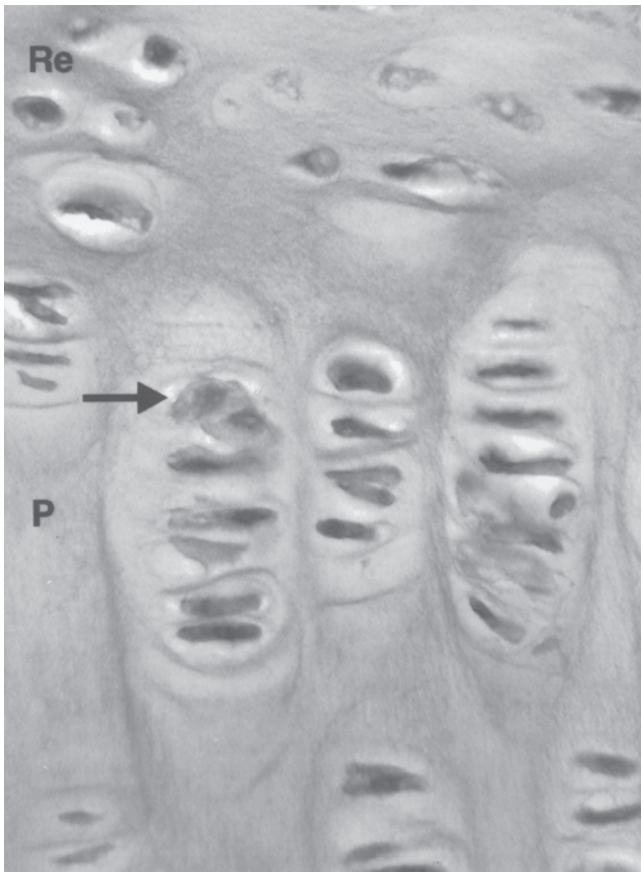


FIGURA 3.37 Condrócitos da zona de reserva (Re) são dispersos e esféricos. Novas células são produzidas na parte superior das colunas (seta) na zona de proliferação (P). Hematoxilina e eosina (x 550).

béculas ósseas permanecem firmemente fixadas à fise. Em secções longitudinais ao longo da placa de crescimento, as trabéculas ósseas e seus núcleos cartilagosos se parecem com hastes separadas presas à placa de crescimento. Entretanto, em uma secção transversal obtida pelo lado metafisário da fise, pode-se perceber que cada trabécula é, na verdade, uma parede entre tubos adjacentes preenchidos por células osteogênicas e capilares (Fig. 3.31).

Mais profundamente na metafise, trabéculas da esponjosa primária diminuem, e há predomínio de trabéculas compostas por osso lamelar. O osso trabecular sem núcleos cartilagosos é conhecido como **esponjosa secundária**.

Crescimento na espessura e circunferência

O osso trabecular formado no colarinho ósseo original é convertido para osso compacto composto de osteons primários. A concomitante formação de osso periosteal/reabsorção de osso endosteal amplia a cavidade medular e aumenta a espessura da diáfise. Em virtude da reabsorção endosteal encontrar-se descompassada em relação à produção periosteal, a espessura da parede da diáfise se eleva lentamente à medida que a circunferência aumenta.

A superfície externa de um osso em crescimento ativo é desigual em razão de numerosas cristas e sulcos longitudinais. No interior desses sulcos, os osteoblastos do periósteo aderente depositam osso em torno dos vasos periosteais. Eventualmente, as bordas do sulco se encontram, formando um tubo revestido

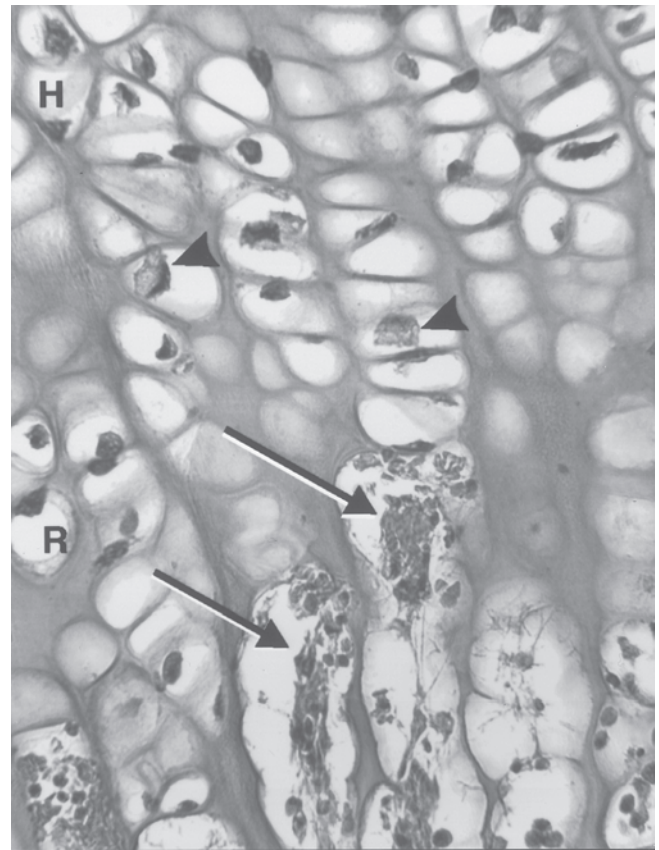


FIGURA 3.38 Condrócitos hipertróficos (pontas de seta) degeneram na zona de hipertrofia (H) imediatamente acima da zona de reabsorção (R). Vasos sanguíneos metafisários (setas) invadem as lacunas dos condrócitos em processo de degeneração. Hematoxilina e eosina (x 300).

com células osteogênicas e encarcerando o vaso sanguíneo derivado do periósteo. As células osteogênicas produzem camadas concêntricas de osso em torno do vaso sanguíneo no interior do novo canal central. Dessa forma, são acrescentados novos **osteons primários** à periferia de um osso jovem em crescimento ativo. Os osteons primários, compreendendo o osso cortical, são gradualmente substituídos por **osteons secundários** mais organizados.

Os osteons primários são menores que os osteons secundários, não possuem linhas de cimento e normalmente possuem dois ou mais vasos sanguíneos em seu canal central. Os secundários são circundados por **linhas de cimento** basofílicas, compostas de matriz mineralizada deficiente em colágeno (Fig. 3.28). Entre os osteons secundários, existem muitos grupos de lamelas denominados **lamelas intersticiais** modelados de forma irregular.

Por fim, o crescimento ósseo se torna mais lento, e o crescimento aposicional nas regiões subperiosteal e endosteal adiciona mais camadas, o que torna a superfície do osso homogênea. Essas camadas são as lamelas circunferenciais interna e externa.

O princípio importante que deve ser levado em consideração é que o crescimento em comprimento é resultante da ossificação endocondral, enquanto o crescimento em espessura é resultante da ossificação intramembranosa. Cada tipo de crescimento responde a regras diferentes, e cada qual pode ser afetado sem necessariamente influenciar o outro tipo.

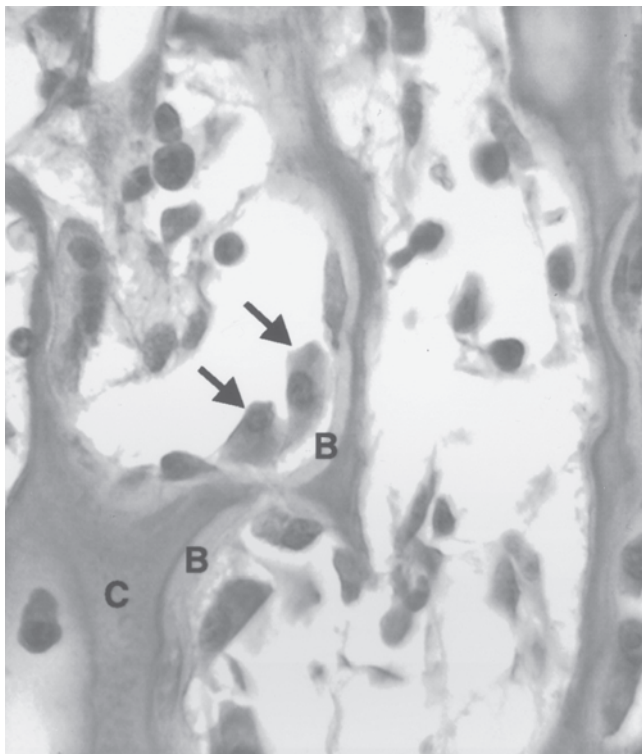


FIGURA 3.39 Os osteoblastos (setas) formam osso (B) sobre cartilagem calcificada de coloração mais escura (C) na zona de ossificação. Hematxilina e eosina ($\times 475$).

Modelagem óssea

As mudanças no tamanho e forma dos ossos durante o processo de crescimento se chamam **modelagem**. A ação concomitante de reabsorção e formação óssea em diferentes superfícies de um osso altera sua forma geral. O processo de modelagem continua pela maioria do esqueleto, até que a forma adulta dos ossos seja alcançada. A modelagem é rápida e resulta em um ganho final de tecido ósseo no corpo. São exemplos de modelagem: o desvio da diáfise durante o crescimento, a modelagem do funil metafisário e o crescimento da abóbada craniana.

Na diáfise, a formação óssea ocorre na superfície periosteal enquanto o osso está sendo reabsorvido na superfície endosteal, resultando em uma diáfise mais calibrosa e em uma cavidade medular maior (Fig. 3.40). Se o processo de modelagem ocorrer de maneira excêntrica, toda a diáfise poderá se desviar em uma direção específica.

Por outro lado, a modelagem da região metafisária é realizada pela reabsorção periosteal na superfície externa para que ocorra estreitamento da forma em funil na direção da diáfise. A formação simultânea de osso endosteal cria um córtex metafisário espessado.

Remodelagem óssea

Durante toda a vida, ocorre reciclagem do tecido ósseo. O osso reticulado inicial apresenta uma qualidade pior que o osso lamelar maturo. Além disso, com o envelhecimento do osso, a qualidade também diminui. A **remodelagem óssea** é o processo pelo qual o tecido ósseo é constantemente substituído.

Ao contrário da modelagem óssea, a remodelagem ocorre de forma cíclica, em uma velocidade mais lenta. Em geral, o pro-

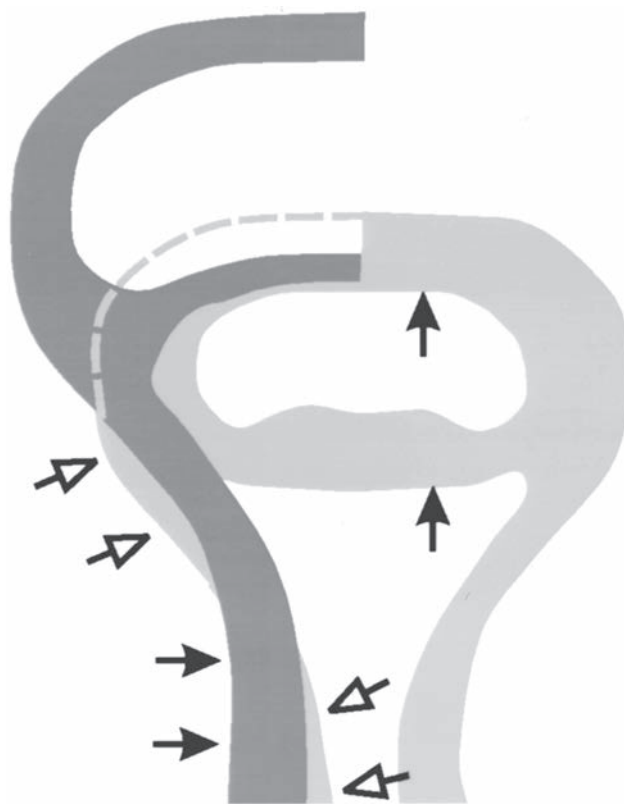


FIGURA 3.40 Durante o crescimento, a modelagem ocorre quando um novo osso é adicionado à superfície periosteal externa da diáfise e no interior da metáfise e da epífise (setas cheias). Simultaneamente, ocorre reabsorção de osso tanto na superfície endosteal quanto na periosteal para dar forma ao osso adulto (setas vazadas).

cesso não altera a forma ou o tamanho do osso, consiste em um processo pareado; e tem início e prossegue apenas de uma forma. A princípio, ocorre ativação da remodelagem, talvez em decorrência de alguma mudança na biomecânica. Posteriormente, a reabsorção óssea osteoclástica é seguida pela formação óssea osteoblástica. O equilíbrio entre a reabsorção e a formação óssea é importante para a saúde do osso; mas, com frequência, a reabsorção óssea é mais intensa que a formação óssea, acarretando perda final de tecido ósseo (p. ex., osteoporose relacionada ao processo de envelhecimento).

O osso cortical é remodelado por **unidades corticais de remodelagem**. A unidade, quando observada no sentido longitudinal, consiste em um **cone de corte** composto de osteoclastos, que reabsorvem osso compacto sem respeitar as barreiras osteonais (Fig. 3.41). O cone de corte é seguido por uma **zona de reversão**, na qual a reabsorção muda para a formação óssea osteoblástica.

A estrutura termina como um **cone de fechamento**, no qual osteoblastos fecham o osteon recém-escavado mediante a adição de camadas centrípetas de osso laminar, na direção interna, desde os limites da linha de cimento. Os osteoclastos do cone de corte são sustentados metabolicamente por um glomérulo, ao passo que os osteoblastos do cone de fechamento estão situados dentro de uma pequena distância de difusão do vaso sanguíneo do novo canal central.

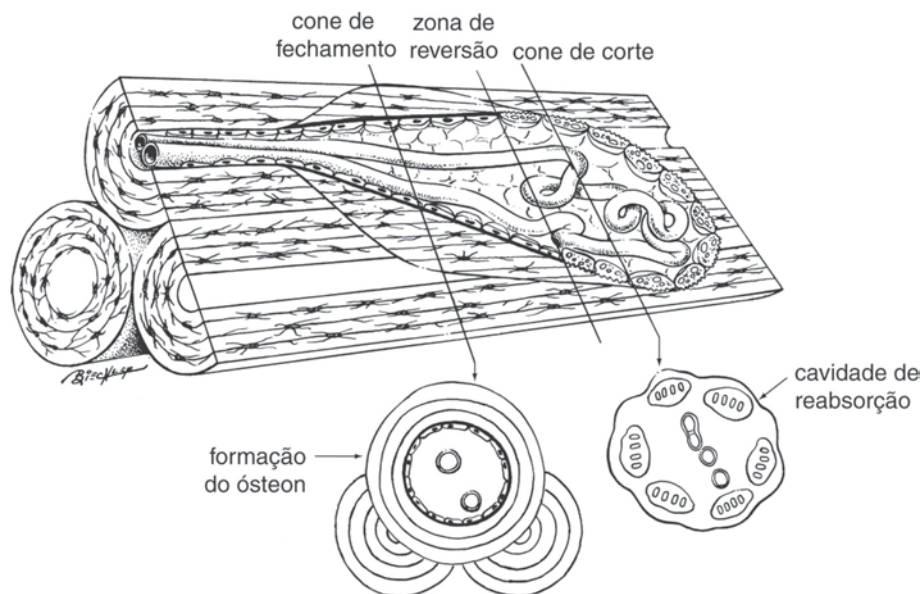


FIGURA 3.41 A unidade de remodelagem de osso cortical é composto por um cone de corte de osteoclastos, que reabsorve o tecido ósseo. Os osteoclastos são seguidos por osteoblastos na zona de reversão, e os osteoblastos do cone de fechamento preenchem a cavidade de reabsorção para a criação de um novo ósteon.

No osso esponjoso, a remodelagem é realizada na superfície endosteal das trabéculas. Os osteoclastos reabsorvem o osso a partir da superfície da trabécula. Em seguida, essas células formam um novo osso no mesmo local onde ocorreu a reabsorção ou na superfície oposta da trabécula. Se o tecido ósseo se formar na superfície oposta, o alinhamento da trabécula sofrerá mudança na direção da formação óssea.

Reparo de fraturas

Após uma fratura na parte média da diáfise óssea, ocorre uma certa sequência de eventos durante o processo de cura (consolidação). O reparo da fratura envolve mudanças na irrigação sanguínea que afetam a proliferação e diferenciação celulares, assim como a reabsorção óssea.

O trauma que causou a fratura do osso também lacera os tecidos moles e vasos sanguíneos adjacentes. O coágulo sanguíneo que se forma no local da fratura interrompe a circulação e resulta em necrose ou morte do tecido circunjacente. Do mesmo modo, a interrupção dos vasos sanguíneos no interior dos ósteons provoca cessação da irrigação sanguínea e morte dos osteócitos nos lados do local da fratura.

O novo tecido que se desenvolve no local da fratura forma uma ponte entre os fragmentos. Essa formação é chamada **calo** e se compõe de duas partes. O **calo interno** se desenvolve entre as extremidades opostas do osso, e o **calo externo** circunda a superfície mais externa do osso fraturado.

As células envolvidas na formação de calo são células osteogênicas do perióstio e do endóstio. No início do processo de consolidação, as células do perióstio proliferam de tal modo que a camada fibrosa do perióstio descola e se separa do osso. Além disso, as células endosteais se proliferam, resultando em um en-

dóstio espessado. As células medulares indiferenciadas aumentam em quantidade na mesma área. A diferenciação dessas células ocorre por qualquer um dos dois mecanismos e depende da irrigação vascular disponível. As células mais próximas aos fragmentos ósseos sofrem diferenciação na presença de vasos sanguíneos; consequentemente, transformam-se em osteoblastos e formam trabéculas ósseas. As células mais afastadas do osso proliferam em uma área com relativa escassez de capilares; como resultado, formam condroblastos, que produzem cartilagem no calo externo. A cartilagem funciona como uma “tala” temporária que, por fim, é substituída por osso, seguindo a mesma sequência de eventos que ocorrem na ossificação endocondral. De forma gradual, o calo é remodelado pela reabsorção das trabéculas na periferia, até que o perfil original do osso seja restaurado.

Não ocorre formação de calo externo quando uma fratura óssea exibe superfícies opostas regulares e lisas perfeitamente alinhadas, sem espaço entre os fragmentos, os quais permanecem rígidos durante todo o período de consolidação. Nessas circunstâncias, o osso morto se estende por certa distância nos dois lados da linha da fratura. Células osteogênicas e capilares no osso vivo proliferam e crescem até o osso morto adjacente. Simultaneamente, osteoclastos invadem a área e formam unidades de remodelagem cortical que atravessam a linha da fratura. Os novos ósteons resultantes se estendem até o osso cortical no outro lado da fratura (osteossíntese primária).

Fraturas realinhadas em aposição direta, mas com um pequeno espaço entre os dois fragmentos, consolidam-se de maneira parecida, desde que a fixação esteja rígida. A única diferença é que as duas extremidades ósseas são inicialmente unidas por osso reticulado e não por novos ósteons. A remodelagem ocorre como evento secundário.

ARTICULAÇÕES

As articulações conectam dois ou mais ossos. Os diversos tipos de articulações são classificados de acordo com o tecido que compõe a estrutura e o grau de movimento permitido. Como resultado do envelhecimento, certas articulações fibrosas e cartilaginosas podem se transformar em **sinostoses**, quando os respectivos tecidos conjuntivos são substituídos por osso.

Articulações fibrosas

Ossos unidos por tecido conjuntivo denso elástico ou colágeno são denominados **sindestomoses** ou **suturas**. Um exemplo de sindestomose é a articulação fibrosa entre o rádio e a ulna. As suturas são típicas do crânio.

Articulações cartilaginosas

Articulações nas quais os dois ossos estão unidos por cartilagem são **sincondroses**, como a fise. Na articulação **sinfisária**, as coberturas de cartilagem hialina dos ossos adjacentes são unidas por faixas fibrosas espessas. Entre a cartilagem hialina e as fibras colágenas há uma zona de transição de fibrocartilagem. A sínfise pélvica é um exemplo desse tipo de articulação.

O disco intervertebral é uma sínfise formada por um **anel fibroso** lamelado externo e uma cavidade interna excêntrica no sentido dorsal, que é preenchida por um **núcleo pulposo** gelatinoso em animais jovens (Fig. 3.42). Esse núcleo se torna mais rígido com o passar do tempo e pode calcificar em algumas raças caninas por volta dos 5 anos de idade. O anel é mais espesso no sentido ventral que dorsal, e suas fibras se inserem em uma delgada camada de cartilagem hialina que reveste as extremidades de vértebras adjacentes. As células nas lâminas periféricas do anel se parecem com fibrócitos, enquanto as células das lamelas mais profundas são mais semelhantes aos condrócitos. O anel é avascular e, assim, é sustentado por difusão dos vasos na cavidade medular e no periósteo das vértebras.

Articulações sinoviais

As articulações sinoviais (diartrodiais) se caracterizam pela presença de cartilagem articular nas superfícies ósseas opostas, um líquido sinovial lubrificante no interior da cavidade articular fechada e uma cápsula articular que envolve toda a articulação (Fig. 3.43).

As superfícies articulares das articulações sinoviais são revestidas por um complexo especializado, a **cartilagem articular**, que consiste em cartilagem hialina, “marca de maré” e cartilagem calcificada (Fig. 3.44). O segmento representado pela cartilagem hialina não tem pericôndrio e pode ser dividido em três zonas, com base na morfologia dos condrócitos e arranjo das fibrilas de colágeno tipo II na matriz: (1) a **zona superficial** exibe células planas que se situam entre camadas de fibrilas colágenas orientadas paralelamente à superfície; (2) a **zona intermediária** possui células maiores e mais esféricas e um arranjo aleatório de fibrilas colágenas e, entre todas as zonas, é a que se cora com maior intensidade para GAGs; e (3) a **zona profunda**

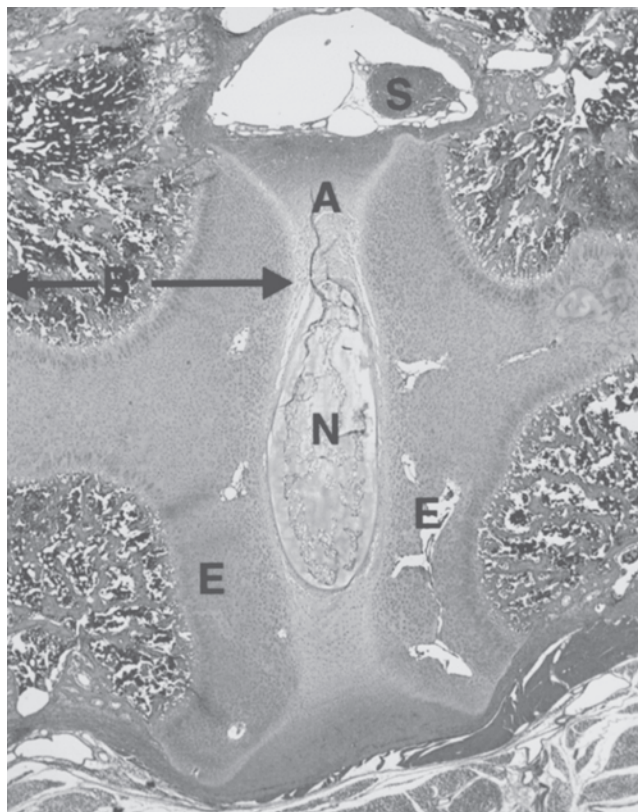


FIGURA 3.42 Coluna vertebral, seção longitudinal (cão filhote). O núcleo pulposo central (N) do disco intervertebral é circundado pelo anel fibroso (A). O disco se fixa às placas terminais cartilaginosas (E) dos corpos vertebrais (B). Um nervo espinal (S) se exterioriza da medula espinal através do forame intervertebral acima do disco. Hematoxilina e eosina (× 8).

tem células dispostas perpendicularmente à superfície articular entre colunas de fibrilas colágenas. Essas fibrilas estão firmemente fixadas na cartilagem calcificada, que forma a camada mais profunda da cartilagem articular. A cartilagem calcificada é unida ao osso subcondral subjacente por aderência simples, sem fibrilas colágenas de união. Embora a cartilagem articular não calcificada (zonas superficial, intermediária e profunda superior) possa variar em espessura durante a vida, a espessura da camada de cartilagem calcificada permanece constante.

A “**marca de maré**” é uma camada delgada de grupos de minerais, glicoproteínas e lipídios localizada entre as camadas calcificada e não calcificada da zona profunda. Em seções descalcificadas, a marca da maré se cora com hematoxilina. Podem estar presentes várias marcas de maré em animais mais idosos, indicando que a mineralização da cartilagem foi interrompida e, em seguida, retomada várias vezes. Essa interface contrastante entre tecidos calcificados e não calcificados é suscetível a fratura.

Em geral, os GAGs altamente aniônicos (p. ex., sulfato de condroitina e sulfato de queratano, em menor grau) da cartilagem articular ligam a água, que é liberada quando a cartilagem é comprimida. Por outro lado, quando a compressão é atenuada, a água é absorvida pela matriz e se liga novamente aos GAGs. Esse processo proporciona uma lubrificação exsudativa das superfícies articulares, assim como a circulação de nutrientes para os condrócitos articulares e de produtos indesejáveis provenientes

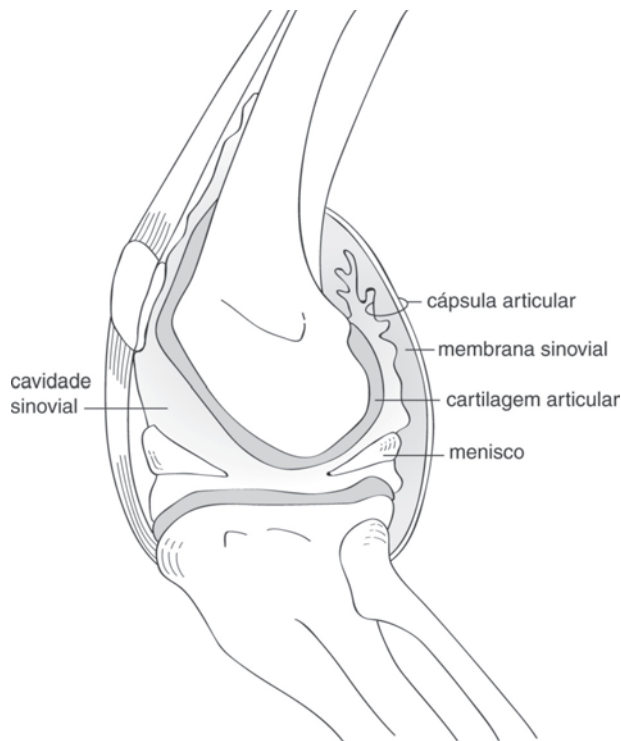


FIGURA 3.43 Cartilagem articular reveste as superfícies ósseas opostas de uma articulação sinovial, conforme mostra este diagrama de uma articulação da soldra. O espaço articular é preenchido por líquido sinovial produzido pela membrana sinovial da cápsula articular circunjacente. Um menisco composto por fibrocartilagem se estende até a cavidade articular.

tes dessas células. Essa circulação de líquido é importante, visto que a cartilagem articular é avascular e alinfática.

A cápsula articular envolve a articulação inteira e é formada por uma **membrana sinovial** interna e por uma **camada fibrosa** externa (Fig. 3.45 A). A membrana sinovial, por sua vez, compõe-se de células sinoviais e de tecido conjuntivo subcelular, que pode ser frouxo (Fig. 3.45B), fibroso ou adiposo. O tipo predominante de tecido conjuntivo na membrana sinovial varia conforme a localização da articulação e classifica o tipo de membrana sinovial. A camada fibrosa externa se compõe de tecido conjuntivo denso irregular e tem continuidade com o periósteo de ossos adjacentes.

A cavidade sinovial é preenchida por **líquido sinovial**, que tem composição semelhante à do plasma. Esse líquido é derivado como um ultrafiltrado do sangue com a adição de quantidade substancial de hialurônio polimerizado das células sinoviais. O líquido sinovial proporciona a lubrificação das superfícies articulares das articulações.

Algumas articulações sinoviais (soldra) possuem **meniscos** intra-articulares compostos de fibrocartilagem (Fig. 3.43). Em geral, os meniscos estão firmemente fixados a um dos lados da camada fibrosa da cápsula articular. Se as cartilagens forem removidas depois de uma lesão traumática, uma nova estrutura pode se formar a partir da camada fibrosa da cápsula; contudo, sua composição será de colágeno denso e não de fibrocartilagem. Essas estruturas são importantes para a biomecânica da articulação, e as extremidades (cornos) são intensamente enervadas com nervos proprioceptivos.

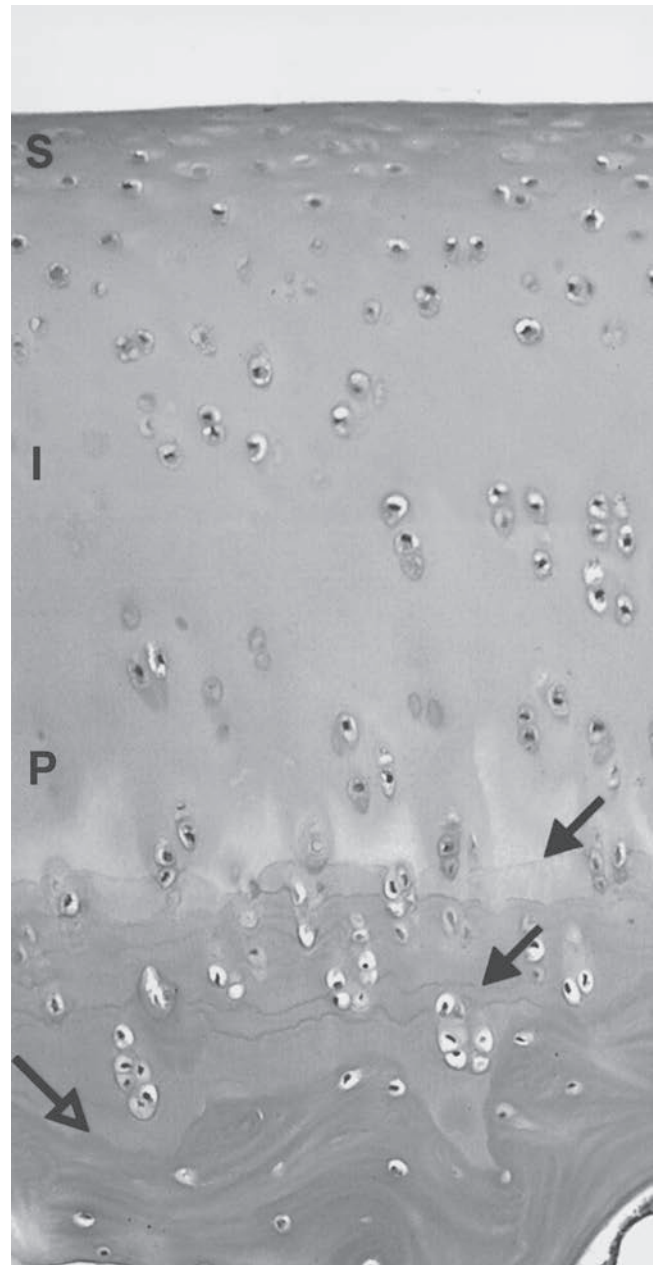


FIGURA 3.44 Zonas de cartilagem articular: superficial (S), intermediária (I) e profunda (P). Estão presentes várias "marcas de maré" (setas cheias) na região de cartilagem calcificada. A junção da cartilagem articular com o osso subcondral está indicada pela seta vazada. Hematoxilina e eosina (× 290).

LEITURAS SUGERIDAS

- Alberts B, Bray D, Lewis J, et al. *Molecular Biology of the Cell*. 3rd Ed. New York: Garland Publishing, 1994.
- Anderson C. *Manual for the Examination of Bone*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1982.
- Chevillier NF. *Cell Pathology*. 2nd Ed. Ames, IA: Iowa State University Press, 1983.

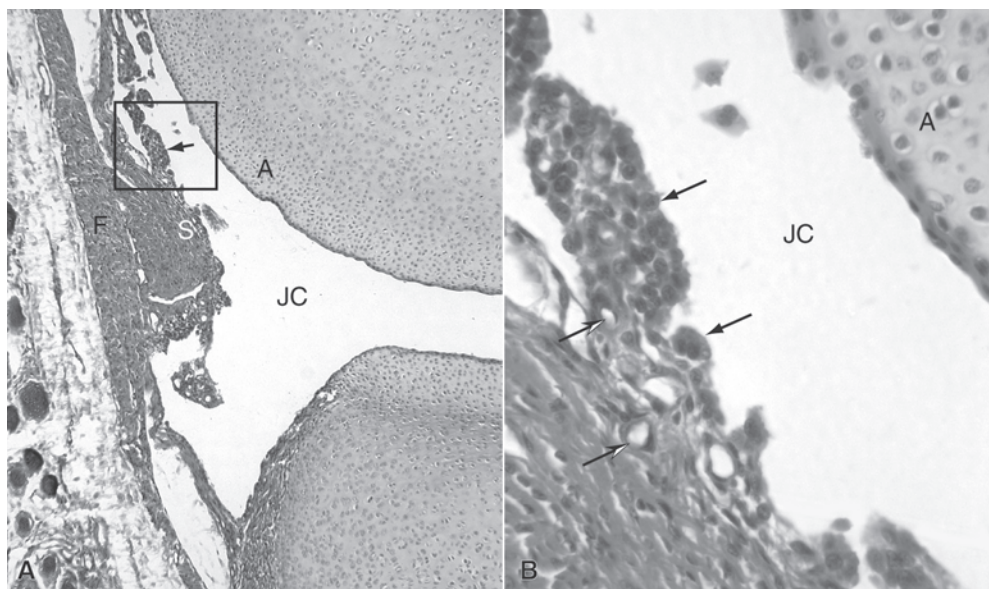


FIGURA 3.45 Articulação da falange (cão). **A.** A cartilagem articular (A) está se desenvolvendo nas adjacências da cavidade articular (JC). A membrana sinovial (S) exhibe vilosidades sinoviais (seta), e a camada fibrosa (F) da cápsula articular é constituída por tecido conjuntivo denso ($\times 100$). **B.** Área limitada pelo retângulo em A. Células sinoviais (setas cheias) repousam sobre o tecido conjuntivo com numerosos capilares (setas vazadas). Hematoxilina e eosina ($\times 800$).

- Everts V, Van der Zee E, Creemers L, et al. Phagocytosis and intracellular digestion of collagen, its role in turnover and remodeling. *Histochem J* 1996;28(4):229–245.
- Freeman MAR, ed. *Adult Articular Cartilage*. New York: Grune and Stratton, 1972.
- Frost HM. *Intermediary Organization of the Skeleton*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1986;I, II.
- Ghosh P, ed. *The Biology of the Intervertebral Disc*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1988;I, II.
- Göthlin G, Ericsson JLE. The osteoclast. *Clin Orthop* 1976;120:201.
- Hall BK, ed. *Cartilage*. San Diego: Academic Press, 1983;I, II.
- Hirschi KK, D'Amore, PA. Pericytes in the microvasculature. *Cardiovasc Res* 1996;32:687–698.
- Ibbotson KJ, D'Souza SM, Kanis JA, et al. Physiological and pharmacological regulation of bone resorption. *Metab Bone Dis Rel Res* 1981;2(3):177–189.
- Jee WSS. The skeletal tissues. In: Weiss L, ed. *Histology, Cell and Tissue Biology*. 6th Ed. New York: Elsevier Biomedical, 1988:213.
- Jee WSS, Parfitt AM, eds. *Bone Histomorphometry*. Paris: Societe Nouvelle de Publications Medicales et Dentaires, 1981.
- Kimmel DB, Jee WSS. Bone cell kinetics during longitudinal bone growth in the rat. *Calcif Tissue Int* 1980;32:123–133.
- Kincaid SA, Van Sickle DC. Bone morphology and postnatal osteogenesis—potential for disease. In: Alexander JW, Roberts RE, eds. *Symposium on Orthopedic Diseases*. Philadelphia: WB Saunders, 1983;13(1):3.
- Kuettner KE, Schleyerbach R, Hascall VC, eds. *Articular Cartilage Biochemistry*. New York: Raven Press, 1986.
- Malluche HH, Faugere M-C. *Atlas of Mineralized Bone Histology*. New York: S. Karger, 1986.
- Piez KA, Reddi AH, eds. *Extracellular Matrix Biochemistry*. New York: Elsevier Biomedical, 1984.
- Reddi AH, ed. *Extracellular matrix: structure and function*. In: *UCLA Symposia on Molecular and Cellular Biology*. New York: Alan R. Liss, 1985;25:1.
- Ruggeri A, Motta PM, eds. *Ultrastructure of the Connective Tissue Matrix*. Boston: M. Nijhoff, 1984.
- Scott MA, Stockham SL. Basophils and mast cells. In: Feldman BF, Zinkl JG, Jain NC, eds. *Schalm's Veterinary Hematology*. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 2000.
- Simon SR, ed. *Orthopaedic Basic Science*. Chicago: American Academy of Orthopaedic Surgeons, 1994.
- Stockwell RA. *Biology of Cartilage Cells*. Cambridge: Cambridge University Press, 1979.
- Talmage RV. Morphological and physiological consideration in a new concept of calcium transport of bone. *Am J Anat* 1970;129:467–476.
- Tizard IR. *Veterinary Immunology*. 5th Ed. Philadelphia: WB Saunders, 1996.
- Urist MR, ed. *Fundamental and Clinical Bone Physiology*. Philadelphia: JB Lippincott, 1980.
- Van Sickle DC, Kincaid SA. Comparative arthrology. In: Sokoloff L, ed. *The Joints and Synovial Fluid*. New York: Academic Press, 1979;I:1.
- Weiss L, Sakai H. The hemopoietic stroma. *Am J Anat* 1984;170:447–463.
- Wilsman NJ, Van Sickle DC. Cartilage canals, their morphology and distribution. *Anat Rec* 1972;173:79–93.
- Woo SL-Y, Buckwalter JA, eds. *Injury and Repair of the Musculoskeletal Soft Tissues*. Park Ridge: AAOS, 1988.

Sangue e medula óssea

JOANNE MESSICK

Sangue

Plasma

Eritrócitos

Leucócitos

Neutrófilo

Eosinófilo

Basófilo

Monócito

Linfócito

Plaquetas/trombócitos

Medula óssea

Estrutura e função

Hematopoese

Células-tronco hematopoéticas

Citocinas e regulação da hematopoese

Granulopoese

Precursores neutrofilicos

Granulócitos eosinofílicos e basofílicos e mastócitos

Monocitopoese

Eritropoese e precursores eritroides

Trombopoese e precursores da plaqueta

Linfopoese e precursores linfoides

Outras células na medula óssea

SANGUE

O sangue consiste em células especializadas derivadas da medula óssea que estão suspensas em um líquido chamado plasma. Em um animal adulto, o volume de sangue equivale a cerca de 8 a 10% do peso corporal ou aproximadamente 40 mL de sangue por cada quilo de peso corporal. Assim, estima-se que o volume total em um cavalo de 454 kg seja de 40 L, enquanto o volume em um cão ou gato de 4,5 kg seja de apenas cerca de 400 mL. O volume sanguíneo de alguns animais de laboratório, como camundongos, é equivalente a apenas 6% do peso corporal. O componente plasmático representa 55% do volume sanguíneo, e os elementos figurados ou celulares (eritrócitos, leucócitos e plaquetas) representam os 45% restantes.

O sangue desempenha várias funções importantes. Em primeiro lugar, a hemoglobina contida nos eritrócitos transporta oxigênio para os tecidos e recolhe dióxido de carbono para facilitar sua remoção. O sangue também transporta nutrientes (p. ex., aminoácidos, açúcares e minerais) até os tecidos, servindo como conduíte para subprodutos e substâncias tóxicas que possam ser removidas pelo fígado e rim. Hormônios, enzimas e vitaminas chegam até seus tecidos-alvo pelo sangue. Como resultado da

atividade fagocitária dos leucócitos, do potencial de extermínio de seus grânulos e das respostas imunológicas humorais e mediadas por célula montadas pelos linfócitos, o sangue proporciona um sistema de defesa para o animal. Por fim, as plaquetas são diminutos elementos celulares que desempenham um papel importante na hemostasia, impedindo que todo o volume sanguíneo se perca durante uma hemorragia. Quando sangue fresco é colocado em um tubo de ensaio sem anticoagulantes, as plaquetas e os fatores da coagulação na parte líquida são responsáveis pela formação de um coágulo.

Plasma

A adição de um anticoagulante como o ácido etilenodiaminotetra-acético (EDTA) a um tubo de ensaio de sangue recém-coletado impede a formação de um coágulo. O **plasma**, ou a parte líquida do sangue, pode ser separado de seus componentes celulares por centrifugação, o que leva o plasma para a parte superior do sangue centrifugado, o tampão leucocitário para o centro e a massa de eritrócitos para o fundo do tubo (Fig. 4.1). O plasma é incolor ou amarelo-claro, dependendo da espécie animal, sendo um líquido ligeiramente alcalino, que consiste em

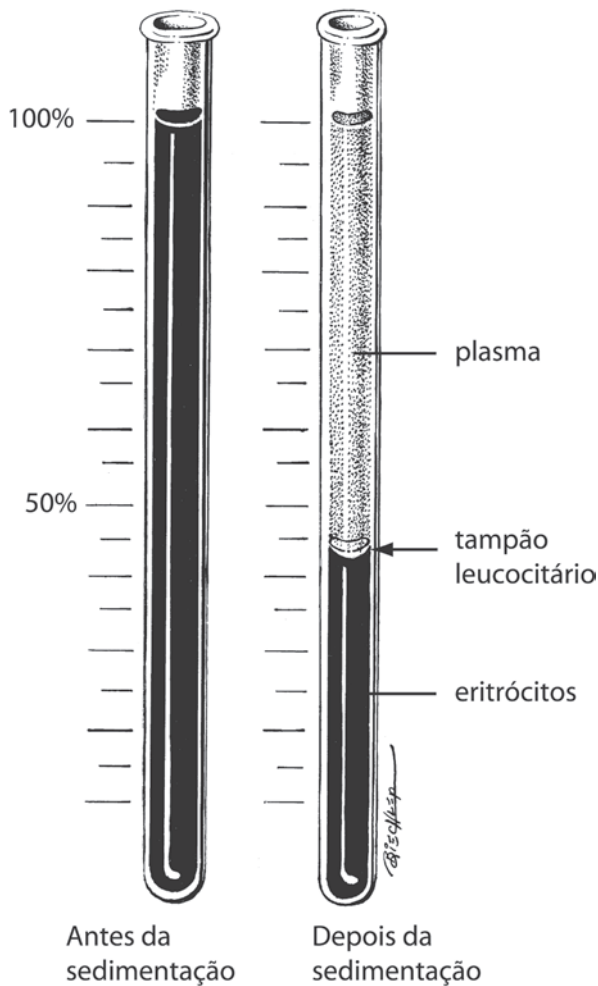


FIGURA 4.1 Sangue antes e depois da sedimentação. O volume de eritrócitos compactados (i. e., hematócrito) chega a quase 45% do volume sanguíneo total. Os leucócitos e as plaquetas formam um tampão leucocitário, representando aproximadamente 1% do volume sanguíneo. O restante do sangue é o plasma sobrenadante.

aproximadamente 92% de água e 8% de matéria seca. Cerca de 90% da matéria seca é composta de substâncias orgânicas, como glicose, lipídios (colesterol, triglicerídios, fosfolipídios, lecitina e gorduras), proteínas (albumina, globulinas, fibrinogênio etc.), glicoproteínas, hormônios, aminoácidos e vitaminas. A parte inorgânica ou mineral da matéria seca do plasma é dissolvida em formas iônicas que podem se dissociar em íons positivos e negativos.

Após centrifugação, os elementos celulares do sangue formam camadas distintas. A camada mais baixa tem cor vermelha e representa cerca de 45% do volume sanguíneo. Essa camada consiste em eritrócitos e representa o **hematócrito** (PCV). O PCV é uma medida (%) do volume de eritrócitos em relação ao volume total do sangue integral em uma amostra. O **tampão leucocitário** é uma camada esbranquiçada identificada na parte superior dos eritrócitos compactados. No paciente normal, o tampão leucocitário representa cerca de 1% do volume sanguíneo total e consiste em plaquetas e leucócitos. A **camada plaquetária** é mais branca e está localizada na parte superior do tampão leucocitário.

Essa camada pode ser diferenciada da camada leucocitária, que se situa imediatamente abaixo e tem uma coloração ligeiramente rosada em função de uma mistura com eritrócitos de baixa densidade específica, inclusive reticulócitos. Embora as contagens de leucócitos e plaquetas variem em animais domésticos, são comuns os resultados de 8.000 a 12.000 leucócitos/ μL de sangue e 200.000 a 400.000 plaquetas/ μL de sangue.

Eritrócitos

Em geral, o tamanho de um **eritrócito**, ou hemácia, em espécies de animais domésticos varia de 3 a 7 μm . Os eritrócitos do cão são maiores, com cerca de 7 μm de diâmetro, enquanto os de ovinos e caprinos medem apenas 4,5 μm e 3,2 μm respectivamente. A forma do eritrócito e a presença de um núcleo variam entre espécies animais. Embora tenha sido informado que os eritrócitos de mamíferos tenham forma de disco bicôncavo, o que resulta em ligeira palidez central visível ao microscópio óptico, esse aspecto pode ser facilmente visualizado apenas no eritrócito do cão (Fig. 4.2). Os eritrócitos da família *Camellidae*, como camelos, lhamas e alpacas, têm uma forma oval característica. Eritrócitos de anfíbios, répteis e aves também são ovais, mas, ao contrário das células de mamíferos, preservam um núcleo em sua maturidade. Fragmentos do núcleo, ou **corpúsculos de Howell-Jolly**, são normalmente observados em alguns eritrócitos circulantes do cavalo e do gato. Um aumento no número de eritrócitos circulantes com núcleos ou corpúsculos de Howell-Jolly em outras espécies animais pode sugerir um funcionamento anormal do baço ou que o animal foi esplenectomizado.

Eritrócitos são ricos em **hemoglobina**, uma proteína capaz de ligar oxigênio e transportá-lo até os tecidos. A ausência de núcleo fornece mais espaço para a hemoglobina, e a forma bicôncava do eritrócito ajuda a aumentar sua capacidade de transporte de oxigênio. É provável que essa última propriedade esteja ligada ao aumento da área de superfície.

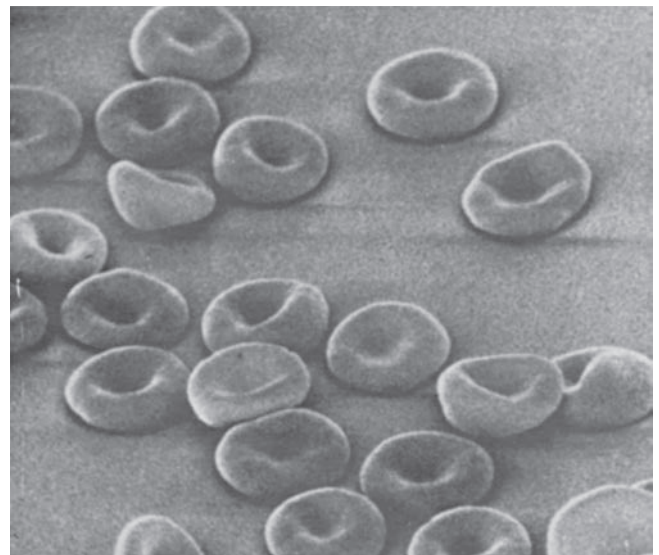


FIGURA 4.2 Micrografia eletrônica de eritrócitos de um cão clinicamente normal. Os eritrócitos são discos bicôncavos. (De Jain NC. *Schalm's Veterinary Hematology*. 4. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1983.)

Os eritrócitos são os mais numerosos entre os elementos figurados no sangue. Tipicamente, estão presentes cerca de 5 a 10 milhões de eritrócitos em cada μL de sangue em um animal adulto sadio. Em comparação, o número de eritrócitos pode chegar a 12-15 milhões/ μL de sangue em ovinos e caprinos.

É comum observar **eritrócitos policromatofílicos** jovens (reticulócitos) nos esfregaços de sangue periférico de cães. Em contraposição, essas células em geral estão ausentes no sangue de cavalos e de vacas. O reticulócito é ligeiramente mais azulado que o eritrócito maduro em um esfregaço de sangue corado com Wright-Giemsa, em razão da presença de ácido ribonucleico (RNA) residual. Os ribossomos, polirribossomos e mitocôndrias retidos nessas células encontram-se agregados em uma malha reticular quando tingidas com corantes vitais, como novo azul de metileno. A enumeração da quantidade de reticulócitos no sangue periférico é utilizada como indicação de atividade eritropoética da medula óssea.

Nas espécies veterinárias, o período de existência dos eritrócitos na circulação é variável. Em camundongos, o período de existência dos eritrócitos é de cerca de 30 dias, ao passo que em gatos e cães foi informado que essas células sobrevivem por 68 e 110 dias respectivamente. Foram informados períodos de existência maiores em caprinos, bovinos e equinos adultos, aproximando-se dos 125, 145 e 160 dias. A perda dessas células é continuamente contrabalançada de forma contínua pela liberação de reticulócitos e eritrócitos maduros pela medula óssea.

Uma ligeira variação no tamanho dos eritrócitos, ou **anisocitose**, é um achado comum no esfregaço de sangue periférico. Embora a presença de **pecilocitose**, ou variação na forma dos eritrócitos, seja um achado normal em caprinos e ovinos, é incomum em outras espécies animais. **Eritrócitos crenados**, que exibem inúmeras projeções curtas, regularmente espaçadas e rombas ou aguçadas, também são um achado comum. Em geral, essas mudanças são artefatos, mas podem ocorrer em animais com linfoma e em pacientes urêmicos. **Formação em rouleau**, ou agregados de eritrócitos que lembram pilhas de moedas, é um achado comum no esfregaço de sangue do cavalo. No cão e no gato, a presença de rouleau pode sugerir o aumento na concentração total de certas proteínas, como imunoglobulinas ou fibrinogênio. **Aglutinação**, ou o aglomerado irregular de eritrócitos, em vez do empilhamento “de moedas”, é um achado anormal e deve ser diferenciado da formação em *rouleau*.

Leucócitos

Os leucócitos sanguíneos estão divididos em duas categorias: granulócitos e agranulócitos. O termo **granulócito** tem relação com a presença de grânulos específicos no citoplasma dessas células, o que pode ser utilizado para diferenciar entre neutrófilo, eosinófilo e basófilo. A afinidade diferenciada dos grânulos para corantes neutros, ácidos e básicos fornece a essas estruturas sua coloração característica. **Agranulócitos** não possuem grânulos diferenciadores.

Neutrófilo

Os **neutrófilos** são produzidos na medula óssea e liberados no sangue, assim que tenham maturado. O neutrófilo maduro mede aproximadamente 12 a 15 μm de diâmetro e pode ser diferenciado por um núcleo segmentado, frequentemente constituído

de três a quatro lobos com cromatina aglomerada ou heterocromática (Lâmina 4.1). Os grânulos do neutrófilo contêm muitas enzimas hidrolíticas e substâncias antibacterianas necessárias para a inativação e digestão de micro-organismos fagocitados. O citoplasma celular é muito transparente, uma vez que os grânulos são pequenos e de coloração neutra na maioria dos neutrófilos de mamíferos. Em comparação, os grânulos citoplasmáticos do neutrófilo de coelhos, cobaias, aves, anfíbios e répteis são grandes e vermelhos, e a célula chama-se **heterófilo** (Lâmina 4.10).

Estudos de microscopia eletrônica e citoquímicos revelaram que neutrófilos contêm um complexo de Golgi ativo, mas poucas mitocôndrias. Os grânulos citoplasmáticos do neutrófilo variam em tamanho e em atividade de peroxidase. Os **grânulos primários** (grânulos azurofílicos) são maiores e positivos para peroxidase, enquanto os **grânulos secundários** (grânulos específicos) são menores e não possuem atividade de peroxidase (Fig. 4.3). Os grânulos primários são circundados por membrana e contêm enzimas, como hidrolases ácidas, proteases neutras e elastase. Elementos microbicidas, como mieloperoxidase, lisozima, defensinas e proteína indutora de permeabilidade bactericida, também estão presentes nos grânulos primários. Uma variação interespecífica foi informada na reatividade citoquímica e no conteúdo dos grânulos primários. Os grânulos secundários (específicos) do neutrófilo contêm enzimas, como fosfatase alcalina, collagenase e enzimas partidoras de C5a. Os neutrófilos também possuem sistemas dependentes e independentes de oxigênio para destruição de micro-organismos internalizados nos seus grânulos secundários. Esses elementos antimicrobianos são proteínas catiônicas e enzimas como hidrolases, proteases, lactoferrina, lisozima e defensinas, além de enzimas que geram metabólitos tóxicos de oxigênio.

Na maioria das espécies, os neutrófilos são os leucócitos circulantes mais numerosos, que representando 40% a 80% do total de leucócitos na maioria das espécies animais. Essas células

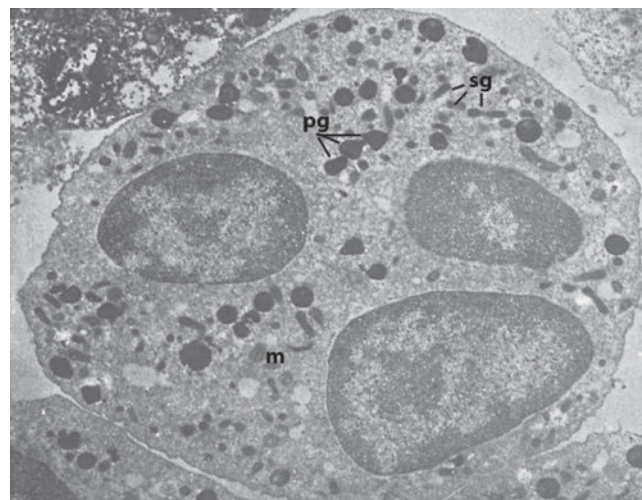


FIGURA 4.3 Micrografia eletrônica de um neutrófilo maduro de medula óssea canina corado para peroxidase. O neutrófilo contém grânulos primários grandes e esféricos positivos para peroxidase (pg) e grânulos secundários pequenos e pleomórficos negativos para peroxidase (sg). Algumas mitocôndrias (m) estão presentes. Os lobos nucleares exibem condensação de cromatina. (De Jain NC. *Schalm's Veterinary Hematology*. 4. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1983.)

são responsáveis pela primeira linha de defesa do corpo contra infecções microbianas. Após circular no sangue por um curto período (aproximadamente 8 horas), os neutrófilos penetram nos tecidos circunjacentes e nas cavidades do corpo a fim de realizar suas funções específicas. Assim, o *pool* circulante total de neutrófilos é reciclado cerca de três vezes por dia. Estímulos fisiológicos, como estresse (corticosteroides), medo (adrenalina), infecção, infarto ou trauma, podem aumentar a produção ou a liberação de neutrófilos pela medula óssea.

As células neutrofilicas no animal sadio normal são neutrófilos segmentados maduros com alguns neutrófilos em bastão. O **neutrófilo em bastão** tem aproximadamente o mesmo tamanho (12 a 15 μm) ou é um pouco menor que o metamielócito. O padrão de cromatina nuclear do bastão é ligeiramente menos condensado, e o núcleo não é segmentado, com um contorno regular e lados de aspecto paralelo. O **neutrófilo maduro (neutrófilo segmentado)** apresenta características similares ao neutrófilo em bastão, mas o núcleo exibe dois a cinco lobos distintos conectados por filamentos nucleares finos. O citoplasma dos neutrófilos – tanto em bastão quanto segmentados – é claro e contém grânulos de coloração pálida ou neutra. A quantidade de neutrófilos em bastão e de neutrófilos menos maduros dessa série pode aumentar em resposta a um processo patológico. Se a quantidade de bastões estiver aumentada, mas ainda assim for menor do que a quantidade de neutrófilos maduros, esse tipo de contagem sanguínea é denominado “desvio para a esquerda”. Outras indicações morfológicas de um quadro sanguíneo inflamatório podem ser: presença de inclusões citoplasmáticas azuis conhecidas como **corpos de Dohle** (agregados de ribossomos e retículo endoplasmático), basofilia citoplasmática e vacúolos citoplasmáticos.

Eosinófilo

Os **eosinófilos** apresentam um diâmetro aproximadamente igual ao do neutrófilo, mas são diferenciados com facilidade pela presença de grânulos avermelhados brilhantes no citoplasma. Os grânulos do eosinófilo têm afinidade pela eosina, um corante acidofílico vermelho presente no corante de Wright. Essa coloração característica é atribuída a um elevado conteúdo de proteínas básicas riquíssimas em arginina que atraem o corante ácido. Outra característica que ajuda na identificação do eosinófilo é a presença de um núcleo que raramente possui mais de dois lobos, enquanto o núcleo do neutrófilo apresenta em geral três ou quatro lobos.

O tamanho, forma, número e características de coloração dos grânulos em eosinófilos variam entre as espécies animais. No cão, é raro os grânulos preencherem o citoplasma da célula, podendo variar desde estruturas pequenas e homogêneas, de cor laranja-rosado, até um grânulo vacuolado. Os grânulos no eosinófilo do gato têm forma de bastão e são numerosos, corando-se em avermelhado. Grandes grânulos avermelhados e brilhantes são encontrados no cavalo, ao passo que grânulos menores e corados de forma menos intensa que praticamente preenchem o citoplasma são observados em ovinos, caprinos, bovinos e suínos (Lâminas 4.2 e 4.3).

Estudos ultraestruturais do eosinófilo demonstraram que o complexo de Golgi elabora muitos **grânulos primários** (grânulos azurófilos). Esses grânulos são maiores que os grânulos primários do neutrófilo. Os **grânulos secundários** (grânulos específicos) do eosinófilo canino variam desde grânulos homogêneos circundados por uma estreita orla de matriz mais clara até uma vesícula clara com apenas uma cobertura de material denso. Algumas mitocôndrias e remanescentes do retículo endoplasmático rugoso também são encontrados no eosinófilo maduro (Fig. 4.4). Eosinófilos do gato e da cobaia têm grânulos específicos cristaloi-

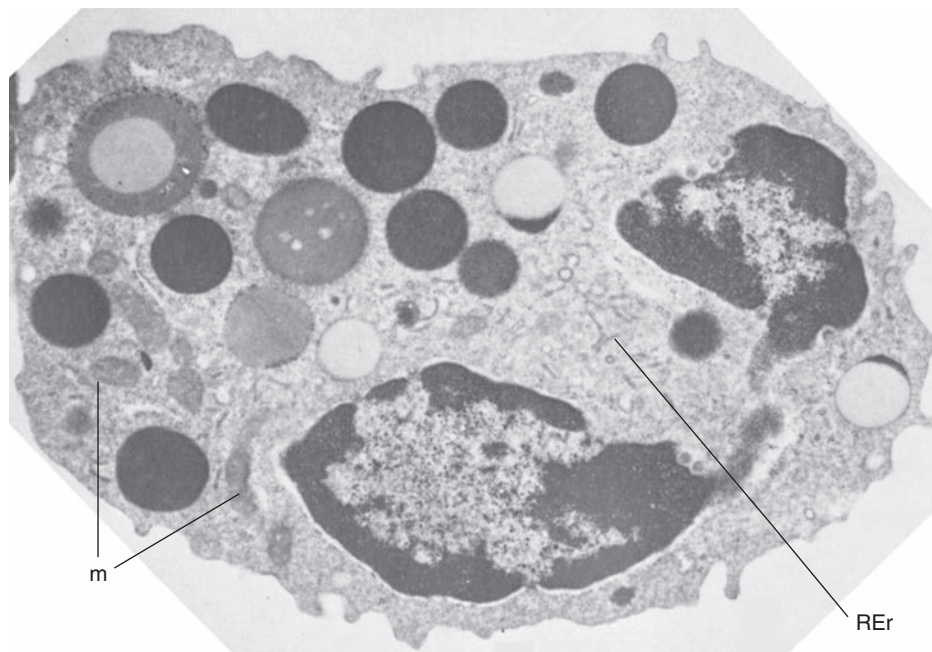


FIGURA 4.4 Micrografia eletrônica de um eosinófilo canino. A célula contém grânulos pleomórficos. Estão presentes grânulos homogêneos densos e leves, bem como vesículas claras. Algumas mitocôndrias (m) e remanescentes do retículo endoplasmático rugoso (REr) estão dispersos por toda a célula. (De Jain NC. *Schalm's Veterinary Hematology*. 4. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1983.)

des característicos, enquanto outras espécies, como vaca e cavalo, possuem apenas grânulos homogêneos.

Geralmente, os eosinófilos são responsáveis por apenas 0 a 8% da contagem total de leucócitos, resultando em números absolutos de 0 a 500 eosinófilos/ μL de sangue. O período de existência intravascular do eosinófilo é extremamente curto, estimado em menos de 1 hora no cão. O eosinófilo desempenha um papel importante nas reações inflamatórias, alérgicas e anafiláticas e no controle das infestações por parasitas helmintos. No processo de regulação das respostas alérgicas e inflamatórias, essa célula fagocita complexos imunes e inibe a liberação e reabastecimento de histamina e de outras aminas vasoativas. As possibilidades fagocitárias e bactericidas dos eosinófilos são limitadas, em comparação às dos neutrófilos. Foi demonstrado que os eosinófilos também podem induzir lesão em tecidos, desempenhando certo papel na fibrose quando quantidades excessivas de eosinófilos estão presentes. Substâncias como complexos antígeno-anticorpo, fibrina, fibrinogênio e fatores liberados de linfócitos T, basófilos ou mastócitos estimulados podem funcionar como fatores quimiotáticos para eosinófilos. A histamina, liberada por mastócitos e basófilos em resposta a uma lesão tecidual ou a reações alérgicas, é o principal fator quimiotático para eosinófilos.

Basófilo

O basófilo mede cerca de 10 a 15 μm e possui um núcleo segmentado. Com frequência, grânulos característicos de cor roxo-escuro preenchem o citoplasma e obscurecem o núcleo. A coloração arroxeada dos grânulos é atribuída a seu conteúdo de glicosaminoglicanos sulfatados. Grânulos do basófilo felino têm forma de bastão e comumente adquirem uma coloração cinzento-arroxeada fosca, em razão da carência de glicosaminoglicanos sulfatados, enquanto os grânulos do basófilo canino se coram de violeta-avermelhado (Lâminas 4.4 e 4.5). Os grânulos basófilos no cão não preenchem totalmente o citoplasma da célula, contrastando com os grânulos de basófilos de vacas, cavalos e gatos. Em algumas espécies, os grânulos são hidrossolúveis e podem estar parcialmente dissolvidos ou desaparecidos durante o processo de coloração do esfregaço de sangue.

O basófilo é o granulócito menos numeroso no sangue periférico, raramente apresentando-se acima de 0 a 1,5% da contagem total de leucócitos ou 0 a 200 basófilos/ μL . Há evidências em favor do seu papel em problemas alérgicos, por exemplo, urticária, rinite alérgica, conjuntivite alérgica, asma, gastroenterite alérgica e anafilaxia causada por reações farmacológicas ou picadas de insetos. Outra função do basófilo é promover lipólise. A heparina liberada de seus grânulos promove liberação da lipoproteína lipase das células endoteliais da parede dos vasos sanguíneos. Esse processo causa desaparecimento dos quilomícrons do sangue e facilita o metabolismo dos triglicerídios. Os basófilos também desempenham um papel importante na mediação de respostas inflamatórias. As ações anticoagulantes da heparina e os efeitos procoagulantes das calicreínas geradas por proteases, que são secretadas por basófilos, podem respectivamente antagonizar e promover hemostasia.

Monócito

Os monócitos são os maiores leucócitos do sangue e estão intimamente relacionados ao neutrófilo, compartilhando a mesma célula precursora (CSF-GM). Eles medem 12 a 18 μm de diâmetro e possuem núcleo pleomórfico, que pode ter aspecto alongado, dobrado,

indentado, em forma de ferradura e mesmo lobado. A cromatina nuclear do monócito é rendada ou reticulada, com algumas áreas de condensação; os nucléolos são inconspícuos. O citoplasma é abundante e tem cor azul-acinzentado; frequentemente, contém alguns vacúolos separados e/ou grânulos azurófilos finos (Lâminas 4.9 e 4.11).

Os monócitos constituem 3 a 8% da contagem total de leucócitos. Assim, o número absoluto de monócitos é aproximadamente 200 a 1.000 células/ μL de sangue. A meia-vida circulante de monócitos no sangue é variável, dependendo da espécie. Essas células circulam temporariamente no sangue periférico, deixando a vasculatura de forma aleatória ou em resposta a um estímulo inflamatório.

Ao deixar o sangue, os monócitos se diferenciam em **macrófagos** sob a influência de fatores teciduais específicos. Em termos de morfologia, o macrófago jovem é similar aos monócitos circulantes; mas, com o passar do tempo, as células ficam ativadas, aumentando em tamanho, atividade fagocitária e conteúdo de enzimas lisossômicas. Estudos de micrografia eletrônica com frequência revelam muitas projeções semelhantes a microvilosidades curtas ao longo da superfície do macrófago, e muitas vezes o citoplasma é vacuolado (Fig. 4.5). Embora os macrófagos teciduais possam realizar divisão celular, praticamente todas as células desse tipo presentes em um local inflamatório foram recrutadas do sangue. O período de vida exato dos macrófagos nos tecidos é desconhecido. Ao que parece, os macrófagos residentes têm existência longa; entretanto, os macrófagos que se acumulam em resposta a estímulos inflamatórios duram pouco.

Os monócitos circulantes e macrófagos teciduais formam o **sistema fagocitário mononuclear (SFM)**. Essas células estão amplamente distribuídas nos tecidos e cavidades serosas por todo o corpo e consistem em células específicas, como macrófagos estrelados (células de Kupffer) no fígado, macrófagos alveolares e in-

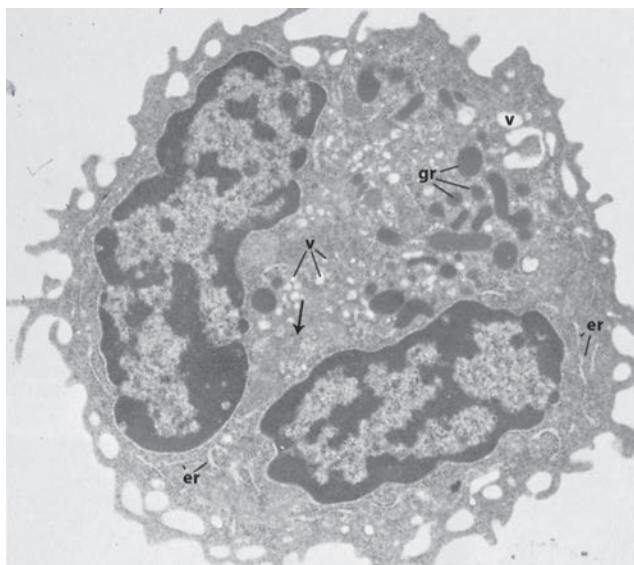


FIGURA 4.5 Micrografia eletrônica de um monócito canino. A célula contém muitos grânulos lisossômicos (gr), várias vesículas pequenas a grandes (v), ribossomos abundantes (seta) e retículo endoplasmático rugoso conspicuo (er), especialmente ao longo da periferia celular. Esta célula também possui diversas projeções similares a microvilosidades ao longo de seu contorno. O núcleo tem aspecto bilobado e apresenta áreas de condensação cromatínica. (De Jain NC. *Schalm's Veterinary Hematology*. 4. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1983.)

tersticiais no pulmão, células sinoviais nas articulações e células microgliais no cérebro. Fagocitose e digestão de *debris* celulares, micro-organismos e matéria particulada são funções importantes do macrófago. O SFM também desempenha um papel importante na apresentação de antígenos aos linfócitos, o que dá início a uma resposta imune, e na regulação da granulopoese e eritropoese por meio da ação de citocinas secretadas pelos macrófagos.

Linfócito

Os linfócitos têm tamanhos variáveis. As células menores possuem diâmetro de 6 a 9 μm , ligeiramente maior que um eritrócito, enquanto os linfócitos maiores apresentam diâmetro de até 15 μm (Lâminas 4.1, 4.6, 4.7 e 4.8). Os pequenos linfócitos são os mais numerosos, podendo ser encontrados no sangue e na circulação e tecido linfáticos. No sangue de cães e gatos, linfócitos pequenos são mais comuns, ao passo que linfócitos pequenos e grandes são observados no sangue de vacas, ovelhas e cabras. Os linfócitos grandes são maduros e não contêm nucléolos.

Na microscopia óptica, o perfil celular do linfócito normalmente é redondo e regular. Entretanto, com a ajuda da microscopia eletrônica, podem-se observar microvilosidades curtas na superfície dessa célula (Fig. 4.6). Os linfócitos possuem um núcleo redondo a ligeiramente denteado, com heterocromatina em forma de aglomerações. Embora os linfócitos sejam classificados como agranulares, alguns podem apresentar certos grânulos azurofílicos no citoplasma. A relação núcleo/citoplasma dos pequenos linfócitos é elevada, apresentando apenas uma modesta quantidade de citoplasma azul-pálido.

O número de linfócitos na circulação periférica varia entre as espécies. Essas células representam 20 a 40% da contagem total de leucócitos em cães, gatos e cavalos, podendo chegar até 50 a 60% da contagem diferencial dessas células em vacas, ca-

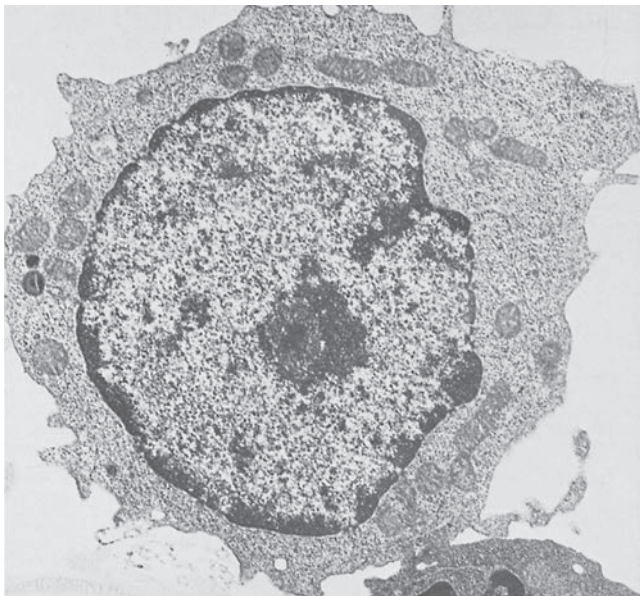


FIGURA 4.6 Micrografia eletrônica de um linfócito canino. A célula exibe uma quantidade moderada de citoplasma ao redor de um grande núcleo com nucléolos. O citoplasma é rico em ribossomos livres, possui alguns perfis de retículo endoplasmático rugoso, mitocôndrias dispersas e contém grânulos densos (grânulos azurofílicos). (De Jain NC. *Schalm's Veterinary Hematology*. 4. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1983.)

mundongos e porcos. Os linfócitos são componentes essenciais da resposta imunológica adaptativa. Essas células desempenham um papel importante na imunidade mediada por células (linfócitos T) e mediada por anticorpos (linfócitos B).

Plaquetas/trombócitos

As plaquetas variam de 5 a 7 μm de comprimento e 1,3 a 4,7 μm de largura entre as espécies animais. A maioria das espécies apresenta uma ligeira variação no tamanho das plaquetas, mas esse aspecto é mais evidente em gatos. Plaquetas maiores, ou **pró-plaquetas**, com até 20 μm de comprimento, podem ser observadas no sangue do cavalo. Em esfregaço de sangue corado, as plaquetas são fragmentos discoides, ovais ou alongados de citoplasma que não possuem núcleo e exibem finos grânulos roxo-avermelhados. Os nomes **plaqueta** e **trombócito** são frequentemente utilizados com o mesmo significado; mas é preferível usar o termo trombócito (Lâmina 4.12) ao descrever a plaqueta nucleada em peixes, répteis e aves.

Quando observadas pela microscopia eletrônica, as plaquetas em repouso exibem uma superfície regular com indentações aleatórias que representam as invaginações membranas do **sistema canalicular aberto** (SCA). Esse sistema se abre para a superfície da plaqueta e é utilizado para externalização dos produtos secretórios plaquetários e internalização de substâncias do plasma para o interior da plaqueta. Plaquetas bovinas não possuem SCA e secretam seu conteúdo diretamente para o exterior. Já as normais são revestidas com um material amorfo que forma um delgado glicocálice externo. A camada rica em glicoproteína é responsável pelas propriedades adesivas da plaqueta.

Alguns microfilamentos e um feixe de microtúbulos podem ser observados sob a membrana superficial da plaqueta. Esses elementos do citoesqueleto preservam a forma normal da plaqueta e compõem o sistema contrátil. Assim, essas estruturas são responsáveis pela mudança na forma das plaquetas em seguida à ativação e subsequente secreção de grânulos plaquetários. Outra série de canais, o **sistema tubular denso** (STD), pode ser encontrada profundamente ao citoesqueleto superficial. O STD propicia um local para sequestro de cálcio e localização das enzimas para síntese das prostaglandinas. A estrutura interna da plaqueta se compõe de muitos grânulos α , grânulos eletrondensos e partículas de glicogênio, havendo apenas poucas mitocôndrias e lisossomos. **Grânulos α** são estruturas revestidas por membrana e contêm fator 4 plaquetário, fatores da coagulação I (fibrinogênio) e V (proacelerina), fator de crescimento derivado da plaqueta e muitos outros componentes. **Grânulos elétron-densos** constituem um *pool* para nucleotídeos de adenina, histamina, serotonina, catecolaminas e cálcio (Fig. 4.7).

O número de plaquetas em circulação varia entre 200.000 e 400.000/ μL de sangue. Em geral, o período de existência das plaquetas circulatórias nas espécies de animais domésticos é cerca de 8 a 12 dias. Um papel essencial da plaqueta é a manutenção da hemostasia primária (formação da rolha plaquetária) e secundária (coagulação).

MEDULA ÓSSEA

Estrutura e função

A medula óssea é um tecido derivado do mesênquima que consiste em elementos celulares hematopoéticos e de um micro-

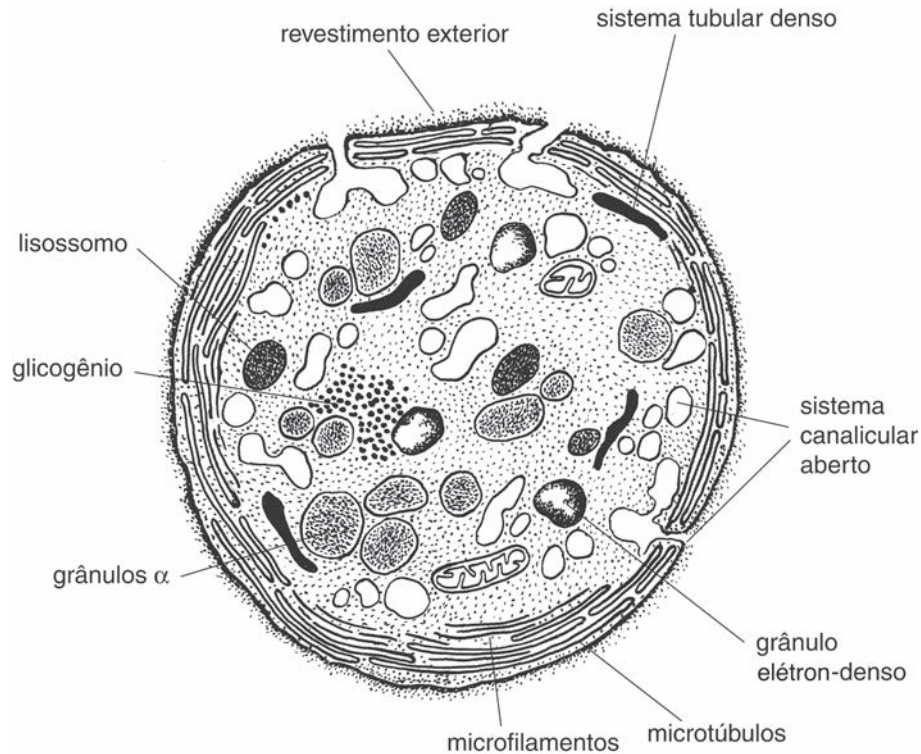


FIGURA 4.7 Ilustração esquemática da estrutura fina de uma plaqueta.

ambiente complexo. No animal adulto, a medula óssea está presente no interior da cavidade medular de ossos planos e longos, representando praticamente 5% do peso corporal total. Trata-se de um tecido gelatinoso e mole que está dividido em espaços irregulares interconectados por trabéculas ósseas. As células precursoras hematopoéticas (linhagens eritroide, mieloide e megacariocítica) de rápida divisão constituem uma população extremamente lábil que sofre de maneira contínua um processo de autorreplicação e/ou diferenciação. Essas células precursoras produzem todas as células do sangue periférico – eritrócitos, leucócitos e plaquetas. Células do microambiente, que são células estromais (células reticulares similares a fibroblasto, células endoteliais, adipócitos e macrófagos), células acessórias (linfócitos T, células *natural killers* e monócitos/macrófagos) e seus produtos (matriz extracelular e citocinas) estão distribuídos por toda a medula óssea. Esses componentes propiciam sustentação e apoio nutricional para as células hematopoéticas em desenvolvimento. As células de sustentação também desempenham um papel ativo na regulação da hematopoese mediante contato intercelular direto e/ou secreção de moléculas reguladoras que influenciam o crescimento de células precursoras hematopoéticas de maneira positiva ou negativa. Além disso, osteoblastos e osteoclastos do osso adjacente estão presentes na medula óssea.

A **hematopoese** é o processo pelo qual células altamente diferenciadas do sangue periférico se desenvolvem a partir de precursores especializados na medula óssea. Embora o processo ocorra de forma extravascular em tecido sólido e esteja localizado entre os espaços vasculares, as células em maturação estão intimamente associadas a sinusoides venosos de paredes finas.

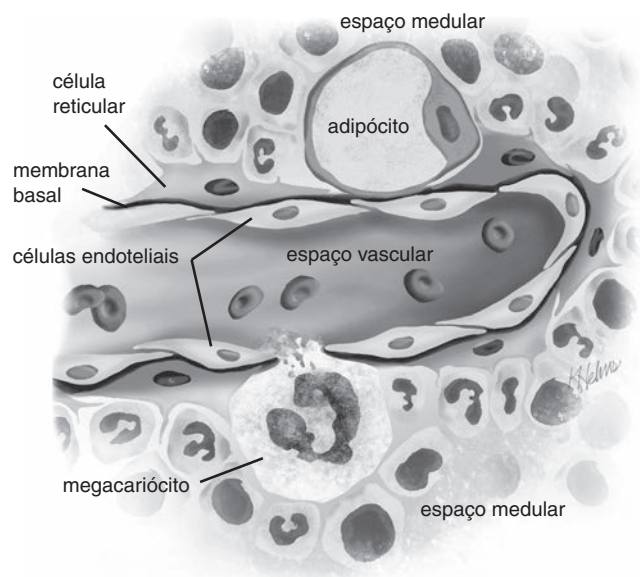


FIGURA 4.8 Ilustração esquemática da medula óssea mostrando os compartimentos vascular e celular. As células hematopoéticas estão intimamente associadas a sinusoides venosos de paredes finas. As paredes dos sinusoides são formadas por células endoteliais trilaminares no lado interno – uma membrana basal que forma a camada média e dá apoio às células hematopoéticas – e células estromais similares a fibroblastos (reticular adventícia) no lado externo. Pseudópodos citoplasmáticos do megacariócito se estendem através do endotélio sinusal e liberam plaquetas diretamente no espaço vascular.

As paredes do **sinusoide** na medula óssea madura são trilaminares (Fig. 4.8). Cada sinusoide é revestido por uma camada única de células endoteliais no lado interno (espaço vascular) com uma membrana basal suprajacente e células reticulares de sustentação no lado externo (espaço da medula óssea). Uma barreira seletiva entre o sangue e a medula óssea é resultado das junções intercelulares frouxas criadas pela superposição de células endoteliais adjacentes. A membrana basal, que forma a camada do meio da parede sinusoide, é irregular e pode exibir descontinuidade ou ausência em algumas áreas. Como resultado da estrutura singular da parede, o sinusoide pode dilatar de forma imediata para acomodar uma medula óssea hiperplásica e intensamente ativa. As células reticulares que revestem a maior parte da superfície externa da parede do sinusoide parecem controlar o acesso de células provenientes da medula óssea na circulação. Quando há uma grande demanda por células do sangue periférico, a quantidade de células que cobrem a superfície diminui de maneira significativa. Células reticulares da medula óssea também são fagocitárias e podem acumular uma quantidade substancial de gordura, o que reduz o espaço medular disponível para hematopoese.

A excessiva proliferação de células estromais (mielofibrose) na parede do sinusoide e/ou no interior do espaço medular pode impedir o acesso das células hematopoéticas à circulação. O sangue periférico de pacientes com mielofibrose se caracteriza frequentemente por intensa pancitopenia (redução no número de células no sangue circulante). Observou-se mielofibrose em cães e gatos com doenças mieloproliferativas subjacentes, como evento terminal em cães com deficiência metabólica dos eritrócitos (deficiência de piruvato quinase) e em gatos infectados com leucemia felina; porém, praticamente todos os casos em animais são idiopáticos.

Células reticulares parecidas com fibroblastos se difundem desde a parede do sinusoide até o espaço medular e podem circundar completamente células precursoras em processo de desenvolvimento. As células criam um arcabouço estrutural para células hematopoéticas adjacentes e ajudam na hematopoese, ligando fatores de crescimento essenciais. Durante o desenvolvimento, ocorre estratificação das células no espaço medular, no qual células imaturas se situam nas áreas próximas ao osso e células maduras ficam na interface vascular. Ao alcançar a maturidade, as células hematopoéticas migram do espaço medular por meio do endotélio até o lúmen do sinusoide; assim, ganham acesso ao compartimento vascular ou sanguíneo. A migração ocorre tanto através das junções intercelulares entre células endoteliais quanto através de poros intracelulares existentes nessas células. Além da migração transmurial das células sanguíneas maduras, os processos citoplasmáticos dos megacariócitos penetram na parede do sinusoide. Essas partes projetantes do megacariócito “gotejam” pequenos fragmentos celulares (chamados **plaquetas**) na circulação.

Os sinusoides vasculares da medula óssea recebem o sangue arterial de duas fontes principais. Uma fonte de sangue é a **artéria nutrizante**, que penetra na diáfise do osso pelo forame nutrizante. A artéria atravessa o osso cortical e, em seguida, emite vários ramos que se estendem por toda a cavidade medular. Na periferia da cavidade da medula óssea, capilares arteriais alimentam uma rede ramificante de vênulas e sinusoides. A segunda fonte de irrigação sanguínea da medula óssea provém da rede capilar periosteal que envia pequenos vasos por canais perfurantes

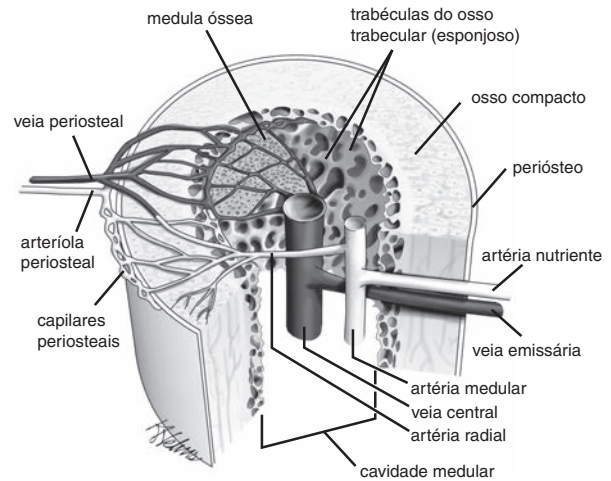


FIGURA 4.9 Ilustração esquemática da microcirculação da medula óssea. Os sinusoides recebem sangue de duas fontes, a artéria nutrizante e a rede capilar periosteal, que penetram no osso cortical através de diversos canais osteais.

no osso cortical (Fig. 4.9). Esses vasos transósseos se conectam com sinusoides na junção com a medula óssea. O sangue drena dos sinusoides na medula para a veia central longitudinal, que se esvazia em vênulas nos canais perfurantes ou nutrientes, formando os tratos principais de efluxo vascular da medula.

A concentração de pequenas vênulas e sinusoides é maior nas proximidades do osso, em comparação às áreas centrais do espaço medular. Esse padrão acompanha a distribuição da hematopoese, que é mais intensa nas áreas subcorticais e menos intensa na área circunjacente à artéria central. Embora a medula óssea não possua vasos linfáticos, apresenta rica inervação, que acompanha os vasos sanguíneos. Essas fibras nervosas respondem à pressão intramedular resultante da proliferação celular, transmitindo sinais para as paredes vasculares. Essa sinalização resulta em ajustes do fluxo sanguíneo e na liberação de células hematopoéticas para a circulação.

Os adipócitos são importantes constituintes do tecido medular; contudo, o número de células depende da idade de cada animal e da localização da medula. A celularidade medular se aproxima dos 100% no nascimento, ocorrendo atividade hematopoética (medula óssea vermelha) nos ossos longos de animais jovens. Por outro lado, a cavidade medular dos ossos longos em animais adultos encontra-se preenchida por tecido adiposo (medula óssea adiposa). A medula óssea ativa é encontrada apenas no esterno, costelas, vértebras, escápulas, crânio, pelve e extremidades proximais do fêmur e úmero dos animais adultos. O percentual de tecido adiposo aumenta com a idade, e a celularidade declina de tal modo que as células hematopoéticas ocupam apenas cerca de 25% da medula em animais idosos. O adipócito na medula óssea funciona como local de armazenamento passivo para obtenção de energia; entretanto, essas células também têm certo papel no metabolismo dos lipídios e contribuem para a promoção da hematopoese. Animais portadores de certas doenças, como anemia hemolítica ou hipóxia crônica, podem apresentar conteúdo de tecido adiposo medular significativamente reduzido. Por outro lado, em outras doenças, como anemia aplásica, relatou-se uma infiltração excessiva de medula amarela.

As células do estroma medular produzem moléculas da matriz extracelular (MEC), como colágeno, fibronectina, laminina, trombospondina, hemonectina e proteoglicanos. Essas substâncias facilitam as interações intercelulares e contribuem para a suprarregulação ou sub-regulação da hematopoese, pela ligação e presença de fatores de crescimento às células precursoras hematopoéticas.

Hematopoese

Células-tronco hematopoéticas são mobilizadas desde ilhas hematológicas no saco vitelino até órgãos em desenvolvimento no embrião e feto. No início da gestação, células sanguíneas nucleadas primitivas produtoras de hemoglobina embrionária são liberadas na circulação. A atividade hematopoética do saco vitelino tem curta duração e sua produção decrescente de células sanguíneas é acompanhada pela abrupta elevação na hematopoese pelo fígado. Ainda não foi esclarecido se a hematopoese tem início no fígado pela diferenciação de células mesenquimatosas primitivas em células-tronco hematopoéticas ou pela colonização com células-tronco que migram do saco vitelino. A hematopoese definitiva, que ocorre no fígado, caracteriza-se por células-tronco que realizam a autorrenovação e geração de progenitoras comprometidas com as linhagens eritroide, mieloide, megacariocítica e linfoide. O baço, linfonodos e timo podem contribuir para a hematopoese durante essa fase, mas em geral esses órgãos são mais ativos na produção de linfócitos. O fígado e o baço preservam seu potencial para hematopoese durante toda a vida. Quando a hematopoese está presente nesses órgãos no animal adulto, o processo é denominado **hematopoese extramedular (HEM)**, e é considerado um achado anormal. A HEM é uma resposta compensatória à produção insuficiente, pela medula óssea, de células do sangue. As condições mais comuns associadas a uma HEM esplênica significativa no cão são mielofibrose, insuficiência ou hipoplasia medular e distúrbios mieloproliferativos. Anemia grave tanto no cão quanto no gato pode exercer influência na ocorrência de HEM nesse órgão. Roedores são exceções notáveis, visto que seu baço normalmente funciona como órgão hematopoético.

É provável que a concentração de fatores do crescimento e de componentes seletivos de MEC em órgãos de sustentação para a produção de células do sangue mude com o tempo. Essa alteração pode explicar a mudança da hematopoese de um órgão para outro durante a vida fetal. A medula óssea começa a produzir células do sangue na gestação avançada, sendo o primeiro local de hematopoese no nascimento, continuando doravante a aumentar a produção celular. A medula óssea no animal adulto é um tecido extremamente ativo, com uma produção diária de células do sangue de cerca de 2,5 bilhões de células, um número equivalente de plaquetas e 1 bilhão de granulócitos por quilograma de peso corporal.

Embora não esteja evidente em secções histológicas, o microambiente da medula óssea é uma estrutura altamente organizada. A unidade funcional da eritropoese, a **ilha eritroblástica**, consiste em um macrófago central (célula-de-criação) circundado por células precursoras eritroides. O macrófago fornece eritropoetina e ferro às células eritroides em desenvolvimento. Ilhas eritroblásticas em geral estão localizadas distantes das trabéculas ósseas e próximas às estruturas vasculares. Outros componentes do microambiente, como MEC, células estromais e diversas citocinas reguladoras, desempenham um papel importante na manutenção da proliferação

e/ou diferenciação das células progenitoras hematopoéticas. Exemplificando, na MEC, certos proteoglicanos (sulfato de heparano, sulfato de condroitina e ácido hialurônico) ligam fatores de crescimento e os apresentam às células progenitoras. A modulação da eritropoese pela fibronectina envolve a fixação desse componente da MEC a progenitores eritroides jovens, enquanto a hemonectina participa da maturação e liberação de células granulocíticas pela medula óssea. Por exemplo, a granulopoese ocorre principalmente em áreas subcorticais, na qual a concentração de hemonectina é mais elevada. Ela também ocorre em focos que estão associados com fosfatase alcalina – produzindo células estromais. Além disso, as células estromais produzem outros fatores de crescimento que regulam a granulopoese, que incluem **fator de estimulação de colônia de granulócitos-macrófagos (GM-CSF)**, **fator de estimulação de colônia de granulócitos (G-CSF)** e **fator de estimulação de colônia de macrófagos (M-CSF)**.

Células-tronco hematopoéticas

Todas as células da medula óssea – as linhagens eritroide, granulocítica-monocítica, linfoide e megacariocítica – originam-se de uma população de **células-tronco hematopoéticas (CTHs)**. Ao longo dos anos, essas células receberam diversas denominações, como células-tronco pluripotentes e células-tronco não comprometidas. As CTHs não são distintas do ponto de vista morfológico. Entretanto, essas células possuem propriedades autodirecionais altamente específicas para a medula óssea e são capazes de realizar autorrenovação ou diferenciação em células precursoras hematopoéticas. As CTHs podem se diferenciar em dois tipos de células precursoras primitivas pluripotentes, que são a **unidade formadora de colônia – linfoide (CFU-L)** e a **unidade formadora de colônia – granulócitos, eritrócitos, monócitos/macrófagos e megacariócitos (CFU-GEMM)** (Fig. 4.10). A denominação **unidade formadora de colônia (CFU)** foi adotada para descrever uma célula individual capaz de dar origem a uma colônia de células hematopoéticas. Com a continuação da diferenciação, CFUs pluripotentes dão origem a progenitores comprometidos, que apenas proliferam e maturam dentro de vias mais limitadas. Assim, uma célula progenitora bipotente para granulócitos e monócitos (**CFU-GM**) é derivada da célula precursora pluripotente **CFU-GEMM**, que passa por nova proliferação/diferenciação, resultando em uma progênie ainda mais restrita. Daí em diante, algumas progêneses são capazes de diferenciar ao longo das linhagens neutrofílica (**CFU-N**), eosinofílica (**CFU-Eo**) e basofílica (**CFU-Bas**), enquanto outras progêneses diferenciam ao longo apenas da linhagem monocítica (**CFU-M**). Megacariócitos e eritrócitos são derivados de um progenitor eritroide/megacariocítico bipotente (**CFU-ME**). Além disso, foram descritos progenitores que participam exclusivamente do desenvolvimento de eritrócitos (**CFU-E**) e megacariócitos (**CFU-Meg**). De maneira análoga, a continuação da diferenciação de **CFU-L** resulta em uma progênie comprometida com a transformação até linfócitos T (**CFU-TL**) e linfócitos B (**CFU-BL**).

O crescimento de células progenitoras unipotentes (**CFU-N** etc.) tem sido caracterizado tanto de modo funcional quanto pela expressão de antígenos de membrana. Por fim, o comprometimento de células progenitoras com linhagens hematopoéticas específicas é controlado pelos fatores de transcrição específicos para célula que iniciam uma via de sinais celulares distintos.

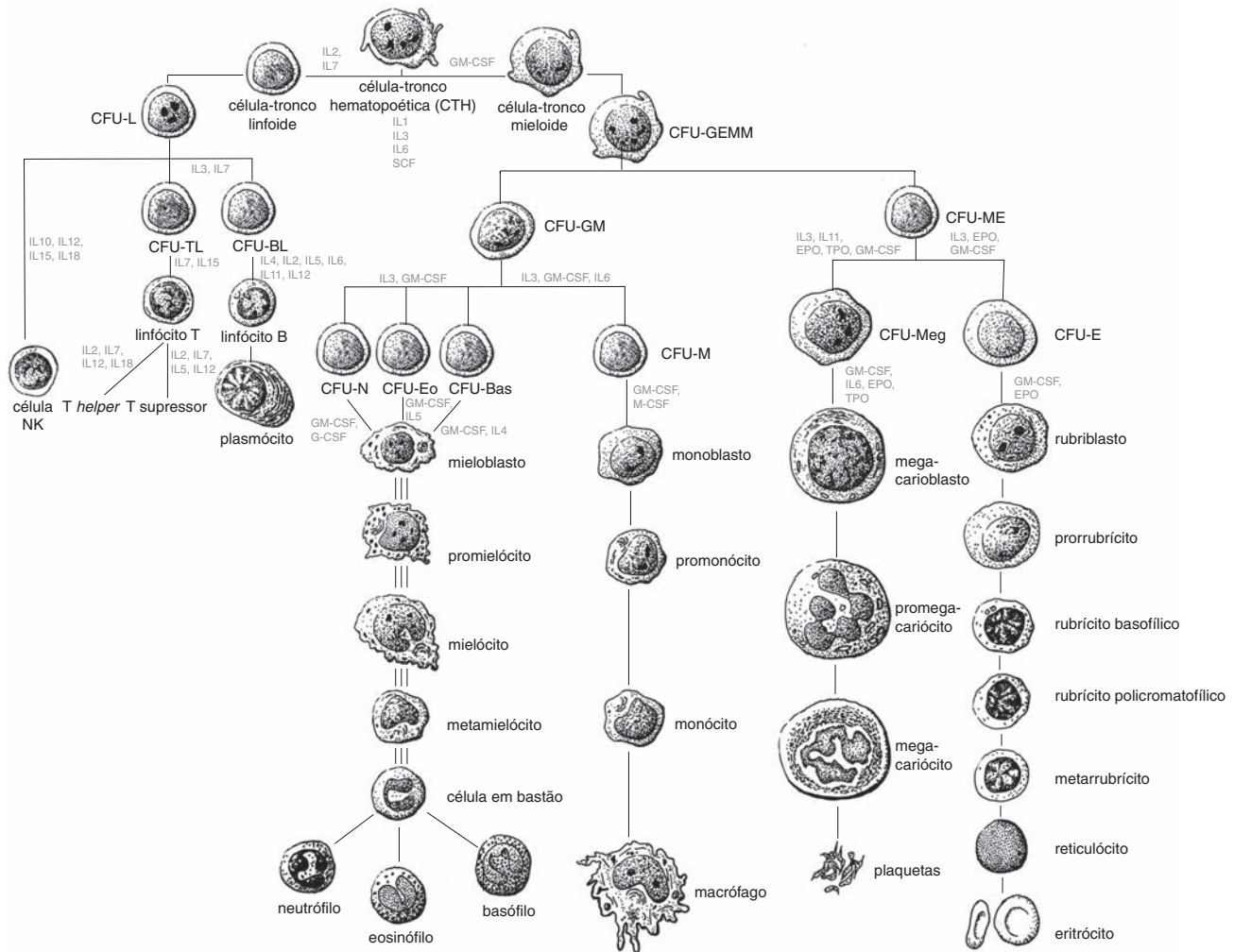


FIGURA 4.10 Desenho esquemático da hematopoiese, inclusive citocinas (em cinza).

Citocinas e regulação da hematopoiese

Várias citocinas (p. ex., fatores estimuladores de colônia, interleucinas e fatores de crescimento) estão envolvidas na regulação da hematopoiese (Fig. 4.10). Já foram profundamente estudados os efeitos primários dessas citocinas em diferentes níveis nas vias evolutivas das células sanguíneas e de suas progenitoras. Com frequência, ocorre um espectro de ação amplo e com superposições para várias células-alvo hematopoéticas. O possível efeito estimulatório ou inibitório do regulador no alvo depende da concentração e duração da exposição à citocina. O estágio de maturação da célula-alvo, o meio existente em relação às citocinas e a relação física da célula-alvo com o microambiente medular também podem influenciar essa resposta.

Na maioria das vezes, **fatores estimuladores de colônia (CSF)** e **interleucinas (ILs)** são citocinas estimuladoras do crescimento. O sinergismo entre citocinas estimuladoras pode resultar em importantes respostas biológicas. Exemplificando, o fator de célula-tronco (SCF), um fator de crescimento essencial na hematopoiese normal, exerce efeitos potentes quando combinado com CSF-granulócito (G-CSF). IL-3 também demonstra efeitos sinérgicos com IL-1 e eritropoetina na geração de progenitores eri-

troides, enquanto IL-3 e IL-5 promovem o desenvolvimento de eosinófilos. Em animais normais, o efeito da **trombopoetina (TPO)** no sangue periférico se limita a uma elevação significativa no número de plaquetas. Entretanto, a administração de TPO a um animal com supressão da medula óssea está associada a uma recuperação muito acelerada nas três linhagens celulares.

As citocinas que atuam basicamente como reguladores negativos da hematopoiese incluem **fator- α de necrose tumoral (TNF- α)**, **interferon- γ (INF- γ)**, **fator- β transformador do crescimento (TGF- β)** e **lactoferrina**. Há uma forte evidência de que TNF- α e INF- γ desempenham algum papel no desenvolvimento da anemia da doença crônica (ADC). Porém, a regulação da granulopoiese pela lactoferrina é um tópico controverso.

Granulopoiese

A medula óssea normal tem uma população heterogênea de células hematopoéticas que se encontram em estágios de diferenciação variados; entretanto, as células mais maduras de determinada linhagem estão presentes em maior número. As vias individuais e as principais citocinas envolvidas na produção de cada tipo de célula sanguínea madura a partir de uma célula precursora ou população

de células-tronco estão ilustradas na Fig. 4.10 e descritas detalhadamente mais adiante. A heterogeneidade característica da medula pode estar alterada diante de vários distúrbios hematológicos, como as síndromes mielodisplásicas e neoplasias hematopoéticas.

O processo de **granulopoese**, ou formação dos leucócitos, tem início com a proliferação e diferenciação do **mieloblasto**, que é uma progênie de CFU-GM (Fig. 4.10). O tempo de trânsito desde o estágio de mieloblasto até a liberação dos granulócitos maduros na circulação pode ser de no mínimo 4 a 5 dias ou no máximo 10 dias. Em geral, enquanto essas células prosseguem em seu processo de maturação, seu tamanho diminui progressivamente, ocorre condensação da cromatina nuclear e os nucléolos desaparecem. Por fim, o núcleo do granulócito se torna lobulado ou segmentado, o citoplasma perde a basofilia de forma gradual e ocorre acúmulo de grânulos específicos ou secundários.

A morfologia e o desenvolvimento dos granulócitos na medula óssea já foram exaustivamente estudados. As primeiras três células da linhagem mieloide – mieloblasto, promielócito e mielócito – podem fazer divisão celular mitótica. O **mieloblasto** passa por divisão e sofre diferenciação para produzir dois **promielócitos**, e cada qual se multiplica e diferencia em dois **mielócitos** (Fig. 4.11). O mielócito pode passar por duas ou três divisões celulares mitóticas sucessivas, sem diferenciação significativa, para replicação de mais mielócitos. Uma consequência das várias divisões sucessivas é que a geração de granulócitos pode ser amplificada nessa etapa. Por outro lado, divisões sucessivas podem ser “saltadas” para acelerar a produção de granulócitos maduros quando houver grande demanda. Cada mielócito evolui até a maturação sem que ocorram mais divisões celulares, gerando o **metamielócito**, **granulócito em bastão** e **granulócito segmentado maduro**.

Uma vez liberados na circulação, os granulócitos maduros, que em sua maioria são neutrófilos segmentados, são distribuídos entre dois *pools* no sangue periférico. O *pool granulocítico*

marginal (PGM) consiste em granulócitos que revestem as paredes de capilares e vênulas, ao passo que o *pool granulocítico circulante* (PGC) é formado por células com localização mais central e de livre flutuação nos vasos. As contagens celulares total e diferencial no hemograma completo (HgC) refletem o PGC. PGM e PGC têm tamanhos quase iguais, mas podem trocar células livremente, alterando assim o tamanho desses *pools*. Os granulócitos permanecem no sangue durante um breve período, deixando a circulação de forma aleatória e se deslocando para os tecidos, onde exercem funções específicas. Os neutrófilos podem também ser especificamente atraídos (um processo chamado quimiotaxia) para tecidos infectados por micro-organismos. A função do neutrófilo é fagocitar, digerir e matar as bactérias invasoras. Embora o eosinófilo também seja fagocitário, essa célula está principalmente envolvida na limitação das reações de hipersensibilidade e na defesa contra infecções parasitárias. O basófilo é a fonte de mediadores que promovem reações de hipersensibilidade imediata (alérgicas e anafiláticas) e retardada.

Precursores neutrofílicos

O precursor granulocítico mais inicial que pode ser identificado do ponto de vista morfológico é o **mieloblasto**. Em termos de tamanho, a célula varia de 15 a 20 µm e se caracteriza por um núcleo esférico, cromatina finamente pontilhada, um ou dois nucléolos e citoplasma leve a moderadamente basofílico. O citoplasma de alguns mieloblastos possui poucos grânulos primários; em outros, essas estruturas estão ausentes. O mieloblasto também não possui uma conspícua região perinuclear levemente corada, indício de um complexo de Golgi pouco desenvolvido.

Os **promielócitos** são ligeiramente maiores do que os mieloblastos e podem alcançar até 25 µm de diâmetro. Com frequência, o núcleo é excêntrico e apresenta uma cromatina um pouco mais grosseira e nucléolos proeminentes. Uma zona de Golgi conspícua corada de forma tênue também é característica do promielócito. O citoplasma celular é levemente basofílico e mais abundante que o citoplasma do mieloblasto; contém numerosos grânulos primários.

O núcleo do **mielócito** tem forma esférica a ovoides, possui uma cromatina grosseira e não apresenta nucléolos diferenciados. Na maioria das espécies animais, a síntese de grânulos primários cessa no estágio de mielócito e o número desses grânulos diminui durante as subseqüentes divisões celulares. O surgimento de grânulos secundários no mielócito indica o “compromisso” de desenvolvimento ao longo de uma linhagem celular específica (mielócitos neutrofílicos, eosinofílicos e basofílicos).

O núcleo do **metamielócito** pode variar, desde uma esfera ligeiramente denteada até uma nítida forma de feijão, com cromatina grosseira e sem núcleos óbvios. O citoplasma da célula está repleto de grânulos secundários. Os metamielócitos não conseguem mais realizar divisão celular mitótica.

Granulócitos eosinofílicos e basofílicos e mastócitos

Os estágios da maturação de granulócitos eosinofílicos e basofílicos são similares àqueles dos granulócitos neutrofílicos. Contudo, o tamanho, a forma, a cor e o número de grânulos específicos variam muito entre as espécies animais. Em geral, os grânulos secundários do **eosinófilo** são considerados lisossomos que contêm

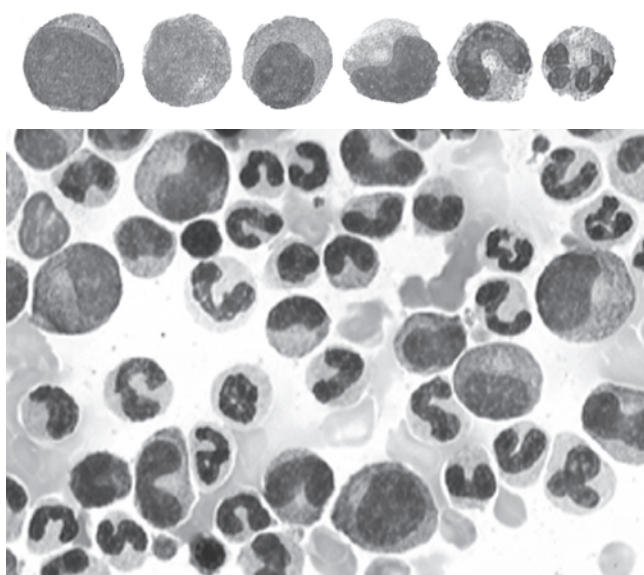


FIGURA 4.11 Linhagem granulocítica (ilustração superior; da esquerda para a direita): mieloblasto, promielócito, mielócito, metamielócito, bastão e neutrófilo. Esfregaço de medula óssea (ilustração de baixo) mostrando os estágios da diferenciação dos granulócitos.

enzimas como peroxidase, fosfatase ácida e arilsulfatase. Os grânulos também contêm diversas proteínas altamente tóxicas, como a proteína básica principal, o eosinófilo peroxidase e a proteína catiônica eosinofílica. Com base em sua afinidade por corantes aniônicos como a eosina, os grânulos ficam avermelhados quando corados com os corantes hematológicos de rotina. O conteúdo dos grânulos é liberado diretamente em alvos helmínticos e protozoários, para ajudar no extermínio dos parasitas. Os eosinófilos desempenham algum papel nas reações anafiláticas e alérgicas e também têm a capacidade de fagocitar partículas, por exemplo, complexos imunes.

As substâncias principais armazenadas nos grânulos do **basófilo** incluem aminas biogênicas, heparina, enzimas hidrolíticas, proteoglicanos e proteína básica principal. Os grânulos têm coloração roxa intensa com os corantes hematológicos de rotina, obscurecendo o núcleo em algumas espécies. O basófilo está principalmente envolvido em reações alérgicas e anafiláticas. Esse processo é mediado pela interligação de receptores da imunoglobulina (Ig) E no basófilo, o que resulta na liberação do conteúdo dos grânulos para o ambiente. Histamina, uma importante amina biogênica, contribui para aumentos locais na permeabilidade vascular, contração do músculo liso e broncoconstrição. O basófilo também pode ter certo papel na defesa do hospedeiro contra as infecções bacterianas e virais, em alguns distúrbios crônicos e fibróticos e, possivelmente, na citotoxicidade tumoral.

O **mastócito** tem origem em uma célula-tronco hematopoética pluripotente; mas a linhagem é diferente da dos precursores de monócitos e granulócitos. O mastócito é maior que o basófilo e possui grânulos arroxeados mais abundantes e um núcleo esférico. Embora os mastócitos sejam residentes normais da medula óssea, normalmente estão presentes em pouca quantidade. Os precursores de mastócitos comprometidos se deslocam da medula para o sangue e, em seguida, para os tecidos, especialmente tecidos respiratórios e mucosos. Nesses locais, as funções dos mastócitos incluem: promoção de reações de hipersensibilidade, modulação de respostas imunes, defesa contra parasitas dos tecidos e promoção de respostas inflamatórias agudas e crônicas. Em geral, um subgrupo de mastócitos, encontrados com frequência de modo adjacente à microvasculatura e aos tecidos neurais, também pode estar envolvido na angiogênese e no reparo dos tecidos.

Monocitopoese

Os estágios de maturação do monócito progridem ao longo de um número indeterminado de divisões celulares mitóticas. O monócito circulante pode então migrar do sangue periférico para se tornar um macrófago nos tecidos circunjacentes. Assim, tanto os monócitos quanto os macrófagos são derivados de uma célula progenitora bipotente, a CFU-GM. O **monoblasto** possui núcleo esférico a ligeiramente denteado, com um padrão cromatínico fino e nucléolos, mas não é facilmente diferenciado do **promonócito**. O **monócito** maduro se caracteriza por uma quantidade abundante de citoplasma cinza-azulado. Os monócitos podem também exibir grânulos primários pequenos e indistintos e vacuolização citoplasmática variável. Entre as citocinas que estão envolvidas principalmente no desenvolvimento do monócito constam IL-3, GM-CSF e M-CSF. GM-CSFs de caninos e bovinos foram produzidas em forma de proteínas recombinantes, e esses fatores de crescimento promovem neutrofilia e monocitose dependentes da dose em seguida à administração.

Eritropoese e precursores eritroides

A **eritropoese** – produção de eritrócitos ou hemácias – é controlada por fatores de crescimento que permitem a sobrevivência e proliferação celulares e por reguladores nucleares que ativam genes específicos de linhagem. A **eritropoetina**, produzida pelo rim e outros tecidos, é o principal regulador fisiológico da produção de eritrócitos. A apoptose de células progenitoras eritroides recém-formadas fica inibida pela eritropoetina, o que permite às células se diferenciarem em eritrócitos maduros. A eritropoetina também desempenha um papel na proliferação e diferenciação de células progenitoras eritroides comprometidas, favorecendo a liberação de mais células maduras no sangue.

O **rubriblasto**, derivado de CFU-E, é o primeiro precursor eritroide identificável (Fig. 4.12). O tamanho da célula varia de 15 a 25 μm , e é caracterizada por um núcleo esférico, cromatina pontilhada, um ou dois nucléolos e um citoplasma intensamente basofílico com uma área pálida perinuclear e sem grânulos. Um rubriblasto isolado passa por divisão e se diferencia para produzir dois **pró-rubríctos**. Embora com aspecto semelhante ao rubriblasto, a cromatina nuclear do pró-rubrícto é submetida a mínima condensação, e os nucléolos são indistintos. O pró-rubrícto é submetido a sucessivas divisões celulares mitóticas e continua seu processo de maturação, produzindo rubríctos basofílicos e rubríctos policromatofílicos. A cromatina nuclear do **rubrícto basofílico** é mais condensada e separada por estrias claras, e a célula é ligeiramente menor em comparação ao pró-rubrícto. No **rubrícto policromatofílico**, a mudança na coloração do citoplasma para um azul-acinzentado indica que a síntese de hemoglobina encontra-se em curso. Cada rubrícto desse tipo continua sua maturação sem novas divisões celulares, gerando o **metarrubrícto** e, em seguida, um reticulócito. O metarrubrícto é o menor eritró-

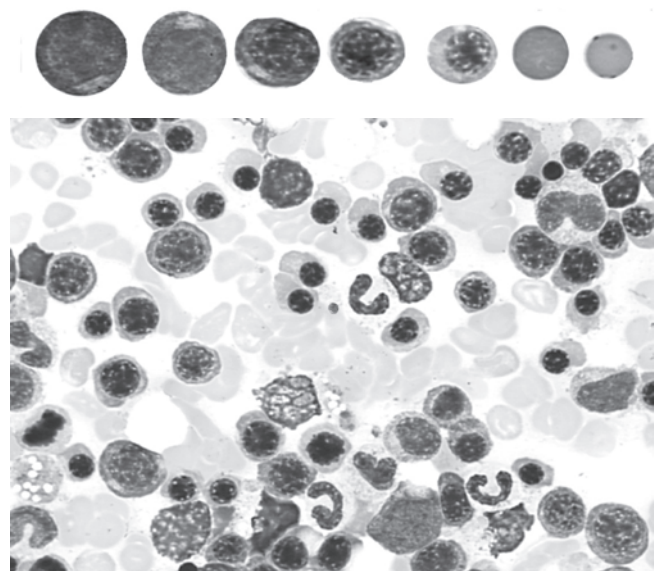
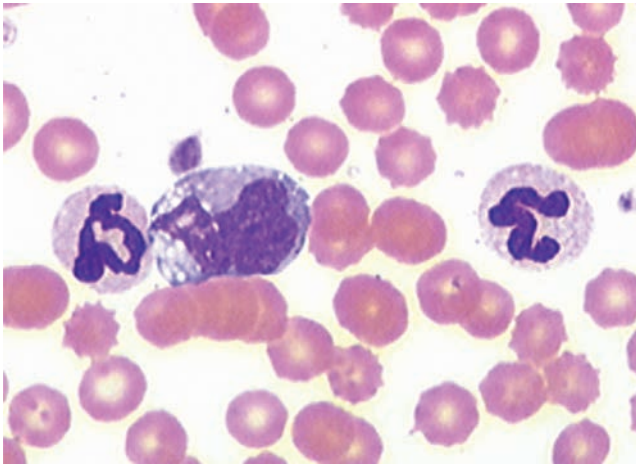
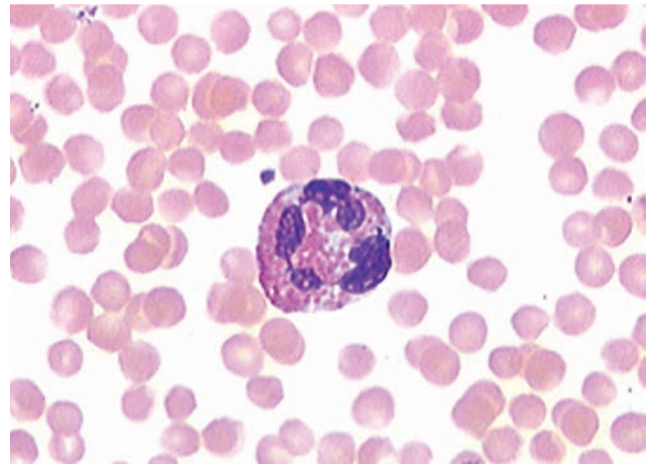


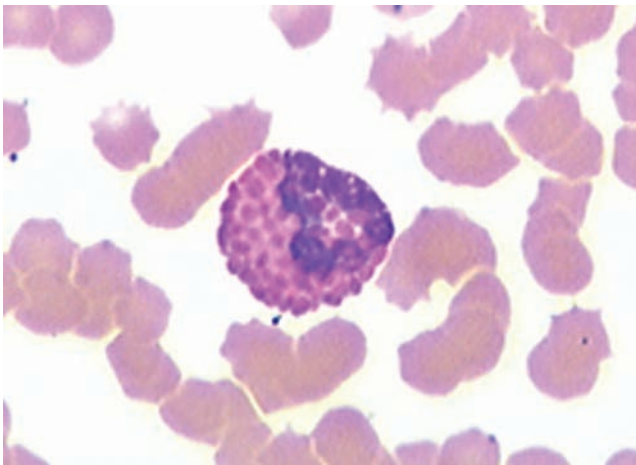
FIGURA 4.12 Linhagem eritrocítica (ilustração de cima, da esquerda para a direita): rubriblasto, pró-rubrícto, rubrícto basofílico, rubrícto policromatofílico, metarrubrícto, reticulócito, eritrócito. Esfregaço de medula óssea (ilustração de baixo) demonstrando os estágios da diferenciação eritroide.



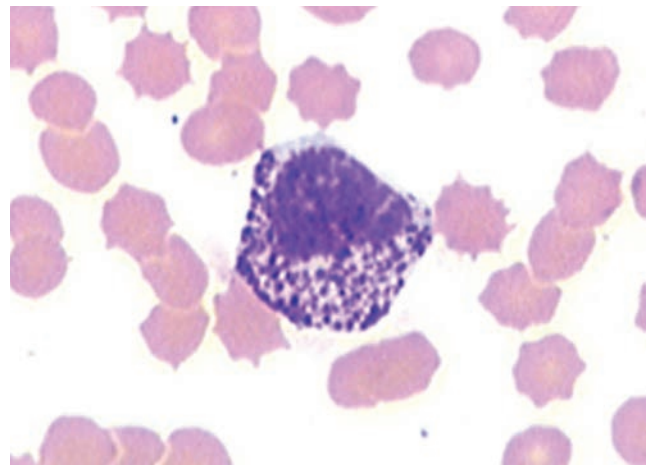
LÂMINA 4.1 Dois neutrófilos e um monócito canino.



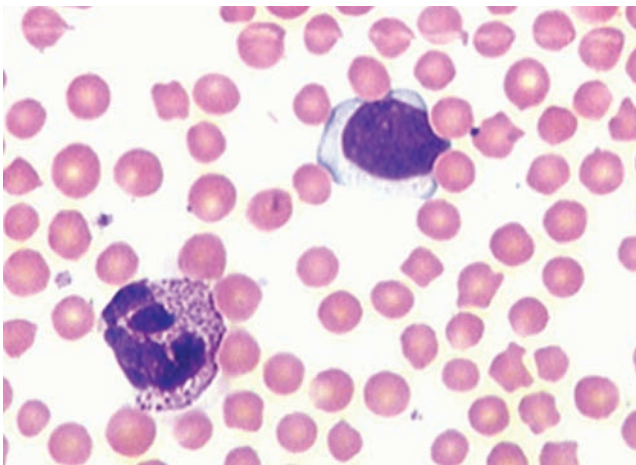
LÂMINA 4.2 Eosinófilo bovino.



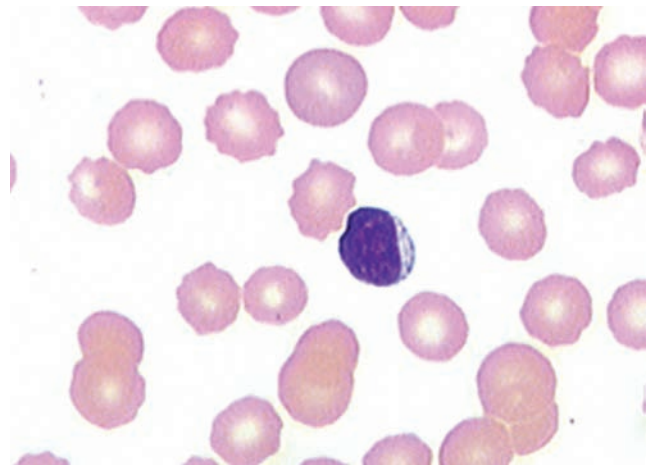
LÂMINA 4.3 Eosinófilo equino. Os grânulos do eosinófilo equino são os maiores dentre todas as espécies domésticas.



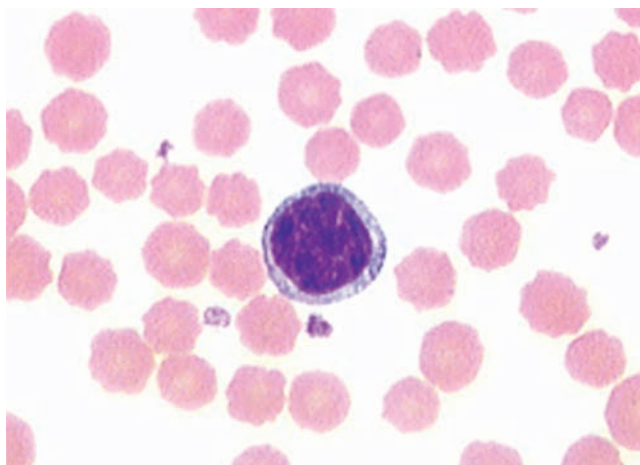
LÂMINA 4.4 Basófilo equino.



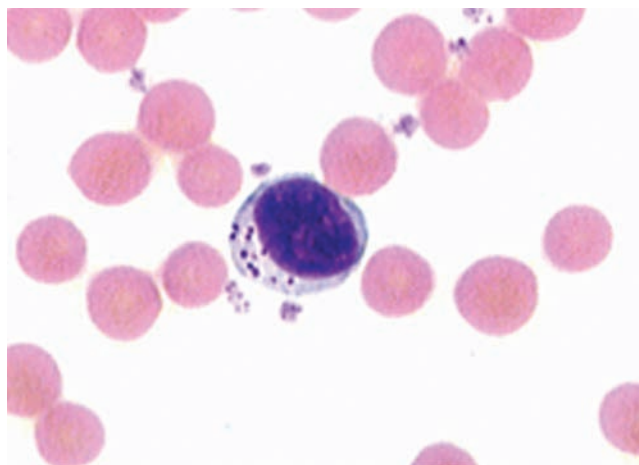
LÂMINA 4.5 Basófilo e linfócito de ovelha.



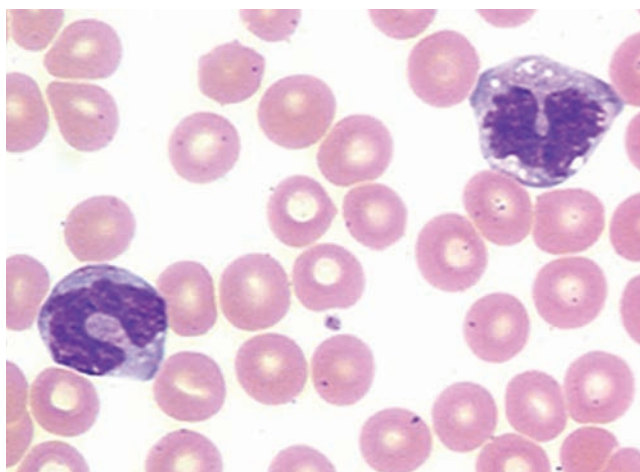
LÂMINA 4.6 Pequeno linfócito canino.



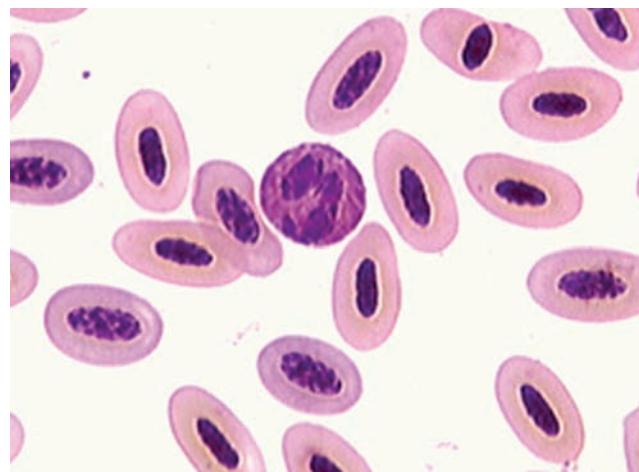
LÂMINA 4.7 Grande linfócito e plaquetas de bovino.



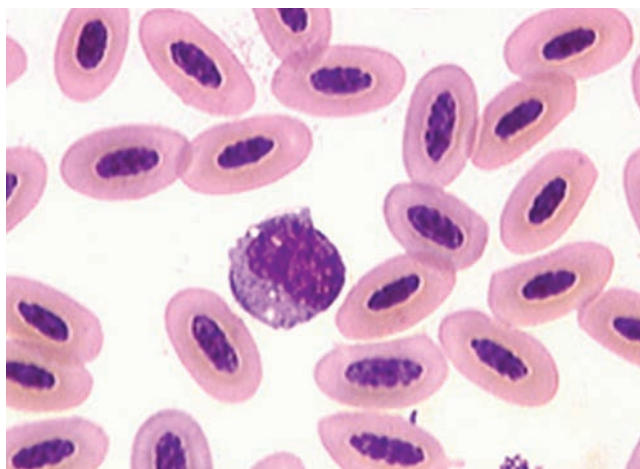
LÂMINA 4.8 Linfócito bovino com grânulos azurofílicos e plaquetas.



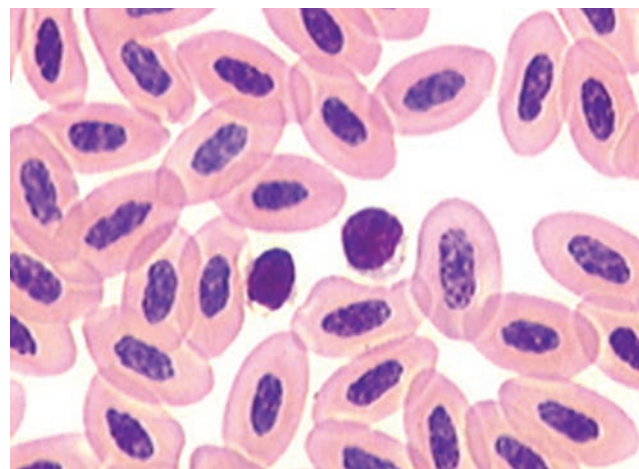
LÂMINA 4.9 Dois monócitos de canino.



LÂMINA 4.10 Heterófilo e eritrócitos nucleados de ave.



LÂMINA 4.11 Monócito de ave.



LÂMINA 4.12 Dois trombócitos de ave.

cito nucleado, com cromatina nuclear condensada e citoplasma cinzento a avermelhado. O **reticulócito**, que contém uma quantidade significativa de ribossomos e se cora em rosa-acinzentado nos corantes de Romanowsky, é liberado na circulação. Dentro de 2 dias, os reticulócitos perdem seus ribossomos e atingem a maturidade: **eritrócitos** (ou hemácias) circulantes.

Em geral, as células eritroides diminuem de tamanho a cada divisão mitótica sucessiva. A cromatina continua a condensar até o núcleo ficar picnótico, e eventualmente ocorre extrusão da célula. Após 3 a 5 dias, o rubriblasto matura, resultando no reticulócito; e depois de mais 1 a 2 dias, o reticulócito é liberado na circulação. Quando senescentes, os eritrócitos são removidos da circulação pelo SFM.

Trombopoese e precursores da plaqueta

Os **megacariócitos** têm origem em uma célula progenitora pluripotente, CFU-GEMM, em que foram ativados genes específicos para linhagem (Fig. 4.10). A **trombopoetina**, o regulador fisiológico principal da linhagem megacariocítica, estimula a proliferação e diferenciação de células progenitoras comprometidas. Esse fator também melhora a liberação de plaquetas de megacariócitos maduros para a circulação. Fator de célula-tronco (SCF), IL-3, GM-CSF e outros fatores também regulam a proliferação do **megacarioblasto**, a célula progenitora mais jovem passível de identificação nessa linhagem (Fig. 4.13). Em resposta a esses fatores, o megacarioblasto passa por **endomitose**, um processo de divisão nuclear e maturação citoplasmática sem divisão celular. O processo de maturação megacariocítica ocorre em locais adjacentes a sinusoides vasculares na medula. Durante a maturação, ocorre aumento progressivo no tamanho da célula, ploidia nuclear (número de núcleos) e volume citoplasmático. O citoplasma torna-se progressivamente menos basofílico e adquire grânulos primários. A célula madura pode conter 16 a 32 núcleos que são distintos mas conectados.

As **plaquetas** constituem o produto final da linhagem celular megacariocítica. Embora o mecanismo exato pelo qual as

plaquetas são formadas ainda não tenha sido elucidado, foram observados pseudópodos citoplasmáticos do megacariócito estendendo-se através do endotélio dos sinusoides, “gotejando” plaquetas (fragmentos de seu citoplasma) no espaço vascular. Cerca de dois terços da massa plaquetária total são encontrados na circulação; o terço restante está localizado no baço.

Linfopoese e precursores linfoides

Os **linfócitos**, como as demais células hematopoéticas, têm origem em uma população de células-tronco pluripotentes (Fig. 4.10). A célula progenitora mais inicial nessa linhagem, o **linfoblasto**, está presente em pequenas quantidades na medula, e é difícil de diferenciar dos rubriblastos e primeiros mieloblastos. Um núcleo esférico, cromatina fina, número variável de nucléolos e orla delgada de citoplasma agranular intensamente basofílico caracterizam essa célula. O linfoblasto passa por divisão e se diferencia, gerando **prolinfócitos** que subsequentemente se dividem e diferenciam em **linfócitos maduros**. Não é conhecido o número de divisões celulares mitóticas que ocorrem entre a célula progenitora e o estágio maduro. Praticamente todos os linfócitos medulares são pequenos, com cromatina nuclear aglomerada e sem nucléolos aparentes. Até 20% das células nucleadas na medula óssea felina são linfócitos maduros, enquanto em outras espécies menos de 10% são linfócitos maduros.

Existem duas populações de linfócitos maduros: **linfócitos T** e **linfócitos B**, que funcionam respectivamente na imunidade mediada por célula e na imunidade humoral. Esses linfócitos não podem ser diferenciados apenas com base em sua morfologia; há necessidade de técnicas de coloração especiais, de imunofenotipagem. Em mamíferos, a medula óssea e nódulos linfáticos agregados ileais (placas de Peyer) constituem o local de maturação dos linfócitos B a partir de células-tronco, passando por pequenos linfócitos que expressam imunoglobulina na superfície celular. Linfócitos B podem também passar por outra diferenciação na medula, dando origem a **plasmócitos**, o que resulta em baixas quantidades desses linfócitos nesse local. Os plasmócitos são diferenciados dos linfócitos em repouso pela presença de um citoplasma mais abundante e com basofilia mais intensa, uma zona de Golgi perinuclear conspícua que se cora tenuemente e um núcleo excêntrico. Em aves, o processo de maturação dos linfócitos B acontece na bolsa cloacal (bolsa de Fabricius).

Alguns precursores linfoides deixam a medula óssea e semeiam o timo, onde se diferenciam em linfócitos tímicos ou **linfócitos T**. Na medula óssea, está presente com frequência uma pequena população de linfócitos com quantidade abundante de citoplasma levemente basofílico e com grânulos azurofílicos. Essas células são **grandes linfócitos granulares (GLGs)** e podem ser células *natural killers* ou linfócitos T citotóxicos, que desempenham um papel importante na resistência a tumores e na imunidade do hospedeiro contra infecções virais e por outros agentes microbianos.

Outras células na medula óssea

Células semelhantes ao fibroblasto dão sustentação às paredes dos sinusoides de medula óssea e compõem a “rede” sobre a qual as células hematopoéticas crescem no interior do espaço medular. Essas células de sustentação podem também ser nomeadas de acordo com sua localização. Células similares ao fibroblasto que

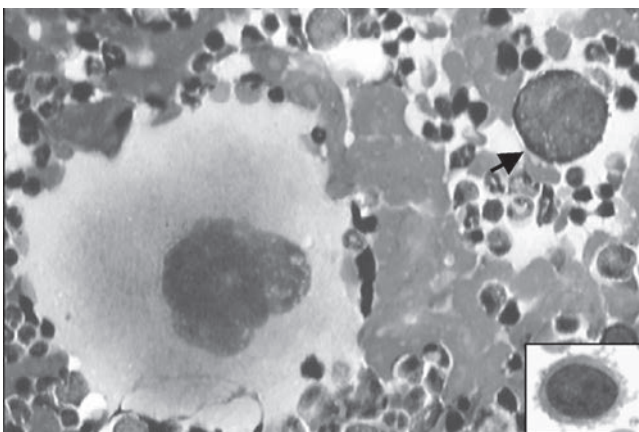


FIGURA 4.13 Linhagem megacariocítica: esfregaço de medula óssea demonstrando um megacariócito granular maduro e um pró-megacariócito (seta). Um megacarioblasto está no detalhe.

ocupam espaços intersticiais são denominadas **células reticulares**, enquanto células na periferia dos pequenos vasos são denominadas **células adventícias**. Coletivamente, essas células de sustentação são conhecidas como **células reticulares adventícias**. A morfologia dessas células é muito variável. Em razão de seus processos alongados, as células podem chegar a 30 µm em seu diâmetro geral. É comum serem observados alguns grânulos primários e vacúolos no citoplasma. Em geral, o núcleo celular tem forma esférica a ovoides, com um padrão cromatínico fino e número variável de nucléolos. As células semelhantes ao fibroblasto fazem parte do microambiente medular e induzem à proliferação das células progenitoras linfoides B e mieloides iniciais.

Foi demonstrado que células endoteliais dos sinusoides da medula óssea dão sustentação à proliferação e diferenciação de progenitores mieloides e megacariocíticos. A função principal das células endoteliais dos sinusoides inclui a regulação do tráfego de entrada e saída das células hematopoéticas pela medula. Uma consequência dessa função singular é que apenas células selecionadas podem ganhar acesso a uma medula óssea recipiente depois do transplante de medula óssea. Em um esfregaço de sangue corado por Wright normalmente não é possível diferenciar as células endoteliais das células semelhantes a fibroblastos.

O adipócito é um componente importante do estroma medular. Com frequência, o núcleo do adipócito é excêntrico e se mostra comprimido por vacúolos citoplasmáticos repletos de gordura. Células hematopoéticas proliferativas podem substituir rapidamente esse tecido adiposo quando há aumento da demanda para produção de células do sangue. A **medula amarela** aumenta sua área de ocupação com o envelhecimento e é composta por adipócitos. Por outro lado, a **medula vermelha** de animais mais jovens possui poucos adipócitos. Essa diferença relacionada à idade é importante durante a interpretação da celularidade medular. Evidências obtidas recentemente sugerem que os adipócitos sejam células secretórias produtoras de citocinas, como IL-6 e TNF- α , que podem estar envolvidas no controle da massa adiposa, respostas inflamatórias e hematopoese.

Em amostras obtidas por biópsia de medula óssea, osteoblastos e osteoclastos podem ser observados nas adjacências das trabéculas ósseas (Fig. 4.14). Os osteoblastos, como as células estromais, são derivados de uma linhagem de células-tronco mesenquimatosas específicas diferentes da célula-tronco hematopoética. O osteoblasto possui um núcleo grande e excêntrico com nucléolos salientes e um citoplasma basofílico abundante. Essas células estão envolvidas na deposição de osteoide e na formação de osso novo. Os osteoblastos podem ser encontrados em grupos em biópsias de medula óssea de animais jovens, mas essas células são raras em biópsias de adultos. O osteoclasto está envolvido na reabsorção e remodelagem dos ossos. Essas

células são derivadas da linhagem monocítica, e são multinucleadas. Os núcleos do osteoclasto são distintos e individuais, o que os diferencia do núcleo solitário do megacariócito.

LEITURAS SUGERIDAS

- Abboud CN. Human bone marrow microvascular endothelial cells: elusive cells with unique structural and functional properties. *Exp Hematol* 1995;23:1–3.
- Bagby GJ Jr. Regulation of granulopoiesis: the lactoferrin controversy. *Blood Cells* 1989;15:386–399.
- Bathija A, Ohanian M, Davis S, et al. The marrow fat cell: response to X-ray induced aplasia. *Life Sci* 1979;25:921–927.
- Bertram TA. Neutrophil leukocyte structure and function in domestic animals. *Adv Vet Sci Comp Med* 1985;30:91–129.
- Boosinger TR, Rebar AH, DeNicola DB, et al. Bone marrow alterations associated with canine parvoviral enteritis. *Vet Pathol* 1982;19:558–561.
- Borish L, Joseph BZ. Inflammation and the allergic response. *Med Clin North Am* 1992;76:765–787.
- Campbell AD. The role of hemonection in the cell adhesion mechanisms of bone marrow. *Hematol Pathol* 1992;6:51–60.
- Christian JA. Red cell survival and destruction. In: Feldman BF, Zinkl JG, Jain NC, et al., eds. *Schalm's Veterinary Hematology*. 5th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
- Colby CQ, Chang Y, Fuchimoto V, et al. Cytokine-mobilized peripheral blood progenitor cells for allogeneic reconstitution of miniature swine. *Transplantation* 2000;69:135–140.
- Day MJ. Biology of lymphocytes and plasma cells. In: Feldman BF, Zinkl JG, Jain NC, et al., eds. *Schalm's Veterinary Hematology*. 5th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
- De Bruyn PP, Michelson PS, Thomas TB. The migration of blood cells of the bone marrow through the sinusoidal wall. *J Morphol* 1971;133:417–437.
- Diebold J, Molina T, Camilleri-Broet S, et al. Bone marrow manifestations of infections and systemic diseases observed in bone marrow trephine biopsy review. *Histopathology* 2000;37:199–211.
- Dines KC, Powell HC. Mast cell interactions with the nervous system: relationship to mechanisms of disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997;56:627–640.
- Draenert K, Draenert Y. The vascular system of bone marrow. *Scan Electron Microsc* 1980:113.
- Duarte RF, Franf DA. The synergy between stem cell factor (SCF) and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF): molecular basis and clinical relevance. *Leuk Lymphoma* 2002;43:1179–1187.
- Eckardt KU. The potential of erythropoietin and related strategies to stimulate erythropoiesis. *Curr Opin Investig Drugs* 2001;2:1081–1085.
- Fernandez FR, Grindem CB. Reticulocyte response. In: Feldman BF, Zinkl JG, Jain NC, et al., eds. *Schalm's Veterinary Hematology*. 5th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
- Foucar K, Foucar E. The mononuclear phagocyte and immunoregulatory effector (M-PIRE) system: evolving concepts. *Semin Diagn Pathol* 1990;7:4–18.
- Fridenshtein A. Stromal bone marrow cells and the hematopoietic microenvironment. *Arkh Patol* 1982;44:3–11.
- Garland JM. Lymphocytes, lymphokines, and hematopoiesis. *Immunol Ser* 1990;49:297–328.
- Gentry PA. Platelet biology. In: Feldman BF, Zinkl JG, Jain NC, et al., eds. *Schalm's Veterinary Hematology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

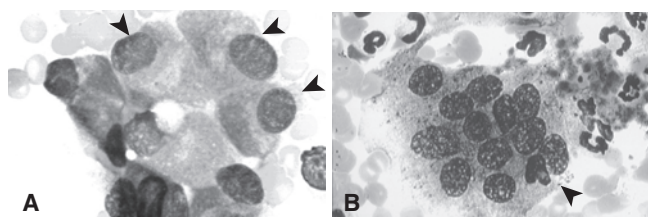


FIGURA 4.14 Esfregaços de medula óssea. **A.** Osteoblastos (pontas de seta). **B.** Osteoclasto multinucleado (ponta de seta).

- Gevers EF, Loveridge N, Robinson IC. Bone marrow adipocytes: a neglected target tissue for growth hormone. *Endocrinology* 2002; 143:4065–4073.
- Gimble JM, Robinson CE, Wu X, et al. The function of adipocytes in the bone marrow stroma: an update. *Bone* 1996;19:421–428.
- Goldfarb AN, Flores JP, Lewandowska K. Involvement of the E2A basic helix-loop-helix protein in immunoglobulin heavy chain class switching. *Mol Immunol* 1996;33:947–956.
- Gonzalez CL, Jaffe ES. The histiocytoses: clinical presentation and differential diagnosis. *Oncology (Huntingt)* 1990;4:47–60.
- Gregoriadis AE, Heersche JN, Aurbin JE. Differentiation of muscle, fat, cartilage and bone from progenitor cells present in a bone derived clonal cell population: effect of dexamethasone. *J Cell Biol* 1988; 10:2139–2151.
- Gulati GL, Ashton JK, Hyun BH. Structure and function of the bone marrow and hematopoiesis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1988; 2:495–511.
- Gullberg U, Bengtsson N, Bulow E, et al. Processing and targeting of granule proteins in human neutrophils. *J Immunol Methods* 1999;232:201–210.
- Hofer M, Viklicka S, Tkadlecek L, et al. Haemopoiesis in murine bone marrow and spleen after fractionated irradiation and repeated bone marrow transplantation. II. Granulopoiesis. *Folia Biol (Praha)* 1989;35:418–428.
- Jacobsen SE, Ruscetti FW, Ortiz M, et al. The growth response of Lin-Thy-1+ hematopoietic progenitors to cytokines is determined by the balance between synergy of multiple stimulators and negative cooperation of multiple inhibitors. *Exp Hematol* 1994;22: 985–989.
- Kaushansky K. Small molecule mimics of hematopoietic growth factors: improving on mother nature? *Leukemia* 2001;15:673–674.
- Kitamura Y, Jippo T. Biology of mast cells and basophils. *Arerugi* 1997;46:1003–1006.
- Kurata M, Suzuki M, Agar NS. Antioxidant systems and erythrocyte lifespan in mammals. *Comp Biochem Physiol B* 1993;106:477–487.
- Laharrague P, Fontanilles AM, Tkaczuk J, et al. Inflammatory/haematopoietic cytokine production by human bone marrow adipocytes. *Eur Cytokine Netw* 2000;11:634–639.
- Lotem J, Sachs L. Cytokine control of developmental programs in normal hematopoiesis and leukemia. *Oncogene* 2002;21:3284–3294.
- MacKey MC. Cell kinetic status of haematopoietic stem cells. *Cell Prolif* 2001;34:71–83.
- Marone G, Casolaro V, Patella V, et al. Molecular and cellular biology of mast cells and basophils. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 114:207–217.
- McClugage SG Jr, McCuskey RS, Meineke HA. Microscopy of living bone marrow in situ. II. Influence of the microenvironment on hemopoiesis. *Blood* 1971;38:96–107.
- McLeod DL, Shreeve MM, Axelrad AA. Chromosome marker evidence for the bipotentiality of BFU-E. *Blood* 1980;56:318–322.
- Melchers F. B cell differentiation in bone marrow. *Clin Immunol Immunopathol* 1995;76:S188–191.
- Messner HA. The role of CFU-GEMM in human hemopoiesis. *Blut* 1986;53:269–277.
- Meuret G, Senn HJ, De Flidner V, et al. Intravascular fate of granulocytes administered by granulocyte transfusions. *Acta Haematol* 1976;55:193–198.
- Miyazaki H, Kato T. Thrombopoietin: biology and clinical potentials. *Int J Hematol* 1999;70:216–225.
- Moreau I, Duvert V, Caux C, et al. Myofibroblastic stromal cells isolated from human bone marrow induce the proliferation of both early myeloid and B-lymphoid cells. *Blood* 1993;82:2396–2405.
- Ogilvie GK. Clinical use of hemopoietic growth factors. In: Feldman BF, Zinkl JG, Jain NC, et al., eds. *Schalm's Veterinary Hematology*. 5th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
- Ohta M, Saito M. Regeneration of bone marrow tissue. Growth and differentiation of hematopoietic stem cells and the role of bone marrow microenvironment on hematopoiesis. *Hum Cell* 1991; 4:212–221.
- Oni OO, Stafford H, Gregg PJ. An investigation of the routes of venous drainage from the bone marrow of the human tibial diaphysis. *Clin Orthop* 1988;230:237–244.
- Palis J, Yoder MC. Yolk-sac hematopoiesis: the first blood cells of mouse and man. *Exp Hematol* 2001;29:927–936.
- Prockop DJ. Marrow stromal cells as stem cells for nonhematopoietic tissues. *Science* 1997;276:71–74.
- Reagan WJ. A review of myelofibrosis in dogs. *Toxicol Pathol* 1993; 21:164–169.
- Riggs AD. DNA methylation and cell memory. *Cell Biophys* 1989; 15:1–13.
- Roberts R, Gallagher J, Spooner E, et al. Heparan sulphate bound growth factors: a mechanism for stromal cell mediated haemopoiesis. *Nature* 1988;332:376–378.
- Saleque S, Cameron S, Orkin SH. The zinc-finger proto-oncogene Gfi-1b is essential for development of the erythroid and megakaryocytic lineages. *Genes Dev* 2002;16:301–306.
- Scott MA, Stockham SL. Basophils and mast cells. In: Feldman BF, Zinkl JG, Jain NC, et al., eds. *Schalm's Veterinary Hematology*. 5th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
- Schultze AE. Interpretation of canine leukocyte response. In: Feldman BF, Zinkl JG, Jain NC, et al., eds. *Schalm's Veterinary Hematology*. 5th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
- Shivdasani RA. The role of transcription factor NF-E2 in megakaryocyte maturation and platelet production. *Stem Cells* 1996; 14S1:112–115.
- Shmakova NL, Yarmonenko SP, Shapiro IM. Cytological analysis of radiation damage and recovery of bone marrow in mammals. *Nature* 1967;214:719–720.
- Slavin BG, Yoffey JM, Yaffe P. Response of marrow adipocytes to hypoxia and rebound. *Prog Clin Biol Res* 1981;59B:231–241.
- Smith GS. Neutrophils. In: Feldman BF, Zinkl JG, Jain NC, et al., eds. *Schalm's Veterinary Hematology*. 5th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
- Tablin F, Castro M, Leven RM. Blood platelet formation in vitro. The role of the cytoskeleton in megakaryocyte fragmentation. *J Cell Sci* 1990;97:59–70.
- Takamoto M, Sugane K. Synergism of IL-3, IL-5, and GM-CSF on eosinophil differentiation and its application for an assay of murine IL-5 as an eosinophil differentiation factor. *Immunol Lett* 1995; 45:43–46.
- Tanlin F. Platelet structure and function. In: Feldman BF, Zinkl JG, Jain NC, et al., eds. *Schalm's Veterinary Hematology*. 5th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
- Tavassoli M, Aoki M. Localization of megakaryocytes in the bone marrow. *Blood Cells* 1989;15:3–14.
- Thiele J, Galle R, Sander C, et al. Interactions between megakaryocytes and sinus wall. An ultrastructural study on bone marrow tissue in

- primary (essential) thrombocythemia. *J Submicrosc Cytol Pathol* 1991;23:595–603.
- Thiele J, Timmer J, Jansen B, et al. Ultrastructure of neutrophilic granulopoiesis in the bone marrow of patients with chronic myeloid leukemia (CML). A morphometric study with special emphasis on azurophil (primary) and specific (secondary) granules. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1990;59:125–131.
- Vaananen HK, Zhao H, Mulari M, et al. The cell biology of osteoclast function. *J Cell Sci* 2000;113:377–381.
- Valledor AF, Borrás FE, Culléll-Young M, et al. Transcription factors that regulate monocyte/macrophage differentiation. *J Leukoc Biol* 1998;63:405–417.
- Verfaillie C, Hurley R, Bhatia R, et al. Role of bone marrow matrix in normal and abnormal hematopoiesis. *Crit Rev Oncol Hematol* 1996;16:201–224.
- Voermans C, van Hennik PB, van der Schoot CE. Homing of human hematopoietic stem and progenitor cells: new insights, new challenges? *J Hematother Stem Cell Res* 2001;10:725–738.
- Vogt C, Noe G, Rich IN. The role of the blood island during normal and 5-fluorouracil-perturbed hemopoiesis. *Blood Cells* 1991;17:105–121.
- Vuillet-Gaugler MH, Breton-Gorius J, Vainchenker W, et al. Loss of attachment to fibronectin with terminal human erythroid differentiation. *Blood* 1990;75:865–873.
- Weiss L. The structure of bone marrow. Functional interrelationships of vascular and hematopoietic compartments in experimental hemolytic anemia: an electron microscopic study. *J Morphol* 1965;117:467–537.
- Weiss L. The histophysiology of bone marrow. *Clin Orthop* 1967;52:13–23.
- Weiss L, Geduldig U. Barrier cells: stromal regulation of hematopoiesis and blood cell release in normal and stressed murine bone marrow. *Blood* 1991;78:975–990.
- Wellman ML. Lymphoproliferative disorders of large granular lymphocytes. In: Feldman, BF, Zinkl JG, Jain NC, et al., eds. *Schalm's Veterinary Hematology*. 5th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
- Wineman J, Moore K, Lemischka I, et al. Functional heterogeneity of the hematopoietic microenvironment: rare stromal elements maintain long-term repopulating stem cells. *Blood*, 1996;87:4082–4090.
- Wolber FM, Leonard E, Michael S, et al. Roles of spleen and liver in development of the murine hematopoietic system. *Exp Hematol* 2002;30:1010–1119.
- Young KM. Eosinophils. In: Feldman BF, Zinkl JG, Jain NC, et al., eds. *Schalm's Veterinary Hematology*. 5th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
- Zhu Y, Ye D, Huang Z. The correlation of cytokines TNF alpha, IFN-gamma, Epo with anemia in rheumatoid arthritis. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi* 2000;21:587–590.

Músculo

JO ANN EURELL

Músculo liso

Estrutura ao microscópio óptico

Estrutura fina

Contração

Miogênese, hipertrofia e regeneração

Músculo esquelético

Estrutura ao microscópio óptico

Estrutura fina

Contração

Classificação das fibras musculares esqueléticas

Miogênese, hipertrofia, atrofia e regeneração

Músculo cardíaco

Estrutura ao microscópio óptico

Estrutura fina

Nodos cardíacos e fibras de condução de impulso

Contração

Miogênese, hipertrofia e regeneração

Muitas células são capazes de realizar contração e movimento limitado, mas apenas coleções especializadas de células conhecidas como músculo conseguem realizar uma contração vigorosa e conjugada para a produção de movimento integrado. Os tecidos musculares estão presentes em três áreas principais do corpo dos vertebrados: nas paredes dos órgãos ocos (p. ex., vísceras do trato gastrointestinal, trato urogenital, vasos sanguíneos), músculos esqueléticos e coração.

As células especializadas dos tecidos musculares exibem características morfológicas distintas diretamente relacionadas à sua atividade contrátil. As células musculares, também conhecidas como **miócitos** ou **miofibras**, são células alongadas com perfis em forma de fuso, ou parecidas com fibras. O termo **fibra**, em associação com os músculos, refere-se a células, ao contrário das fibras do tecido conjuntivo, que são substâncias extracelulares condensadas dispersas entre células.

Os miócitos estão dispostos em feixes com seus eixos longitudinais alinhados paralelamente à direção de suas contrações. A forma dos perfis dos miócitos depende do ângulo de secção. Miócitos seccionados paralelamente a seu eixo longitudinal têm aspecto de bastões ou fusos longos, enquanto os miócitos seccionados em ângulo reto são poligonais. A secção oblíqua resulta em perfis elípticos variados.

O interior do citoplasma de todos os miócitos contém proteínas fibrosas em abundância com coloração intensamente eosinofílica. O arranjo dessas proteínas fibrosas é altamente ordenado nos tecidos musculares esquelético e cardíaco, resultando em

estriações transversais características de fibras seccionadas em sentido longitudinal. Outro tecido muscular nas paredes de órgãos ocos se compõe de miócitos sem estriações cruzadas, assumindo assim um aspecto liso. Portanto, são identificados três tipos básicos de fibras musculares: (1) **músculo liso** não estriado, que forma a parte contrátil das paredes da maioria das vísceras; (2) **músculo esquelético** estriado, que compreende os músculos esqueléticos originários e inseridos nos ossos do esqueleto; e (3) **músculo cardíaco** estriado, que é o principal tecido das paredes do coração. O músculo esquelético apresenta controle voluntário, enquanto os músculos cardíaco e liso são involuntários.

MÚSCULO LISO

Estrutura ao microscópio óptico

As células da musculatura lisa são alongadas e possuem forma de fuso (Fig. 5.1). Cada célula contém apenas um núcleo com localização central. As células variam de 5 a 20 μm de diâmetro e de 20 μm a 1 mm ou mais de comprimento. O citoplasma dos miócitos lisos é acidófilo.

Em uma secção histológica, o tamanho (em secção transversal) das células é altamente variável em virtude da forma afilada das células. Muitas secções transversais da célula não apresentam perfis nucleares em decorrência da extensão da célula além da região nuclear central (Fig. 5.1A).

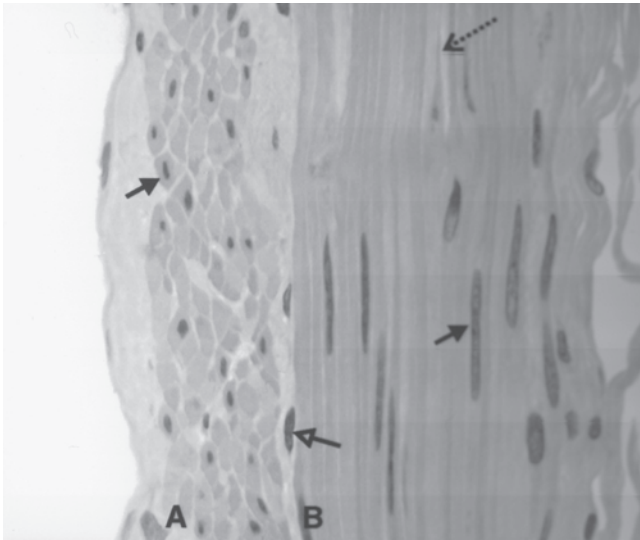


FIGURA 5.1 Músculo liso. **A.** Secção transversal. **B.** Secção longitudinal. Os núcleos centrais dos miócitos (setas cheias) estão ausentes em várias secções transversais por causa da geometria da secção. A ponta de uma célula fusiforme está visível na seta pontilhada. Os núcleos dos fibroblastos (seta vazada) são escuros e menores do que os núcleos das células da musculatura lisa. Hematoxilina e eosina ($\times 490$).

Miócitos individuais estão circundados por uma rede fina de fibras reticulares, vasos sanguíneos e nervos. No músculo liso, as fibras reticulares são produzidas por miócitos e não por fibroblastos. Embora o tecido conjuntivo seja análogo ao endomísio do músculo esquelético descrito a seguir, ele não recebe esse nome.

Estrutura fina

O citoplasma do miócito do músculo liso contém diversos miofilamentos em orientações variadas (Figs. 5.2 e 5.3). Os **miofilamentos finos** do músculo liso contêm **actina** e **tropomiosina**, mas não possuem **troponina**, que está presente tanto no músculo esquelético quanto no músculo cardíaco. Os **miofilamentos grossos**, compostos de **miosina II**, estão dispersos. Os miofilamentos grossos e finos não estão arranjados em um padrão altamente organizado, como ocorre no músculo esquelético. Os **corpos densos** no citoplasma da membrana celular funcionam como pontos de fixação para os miofilamentos. Os **filamentos intermediários** (desmina e vimentina) também ligam os corpos densos em uma disposição em malha. Os pontos de fixação dos miofilamentos na membrana celular também formam junções que conectam células adjacentes.

Diversas invaginações piriformes (cavéolas) e vesículas estão presentes ao longo da membrana celular; acredita-se que elas desempenhem algum papel no transporte de cálcio (Figs. 5.2 e 5.3). Não existem túbulos T transversais no músculo estriado, e o retículo endoplasmático liso é esparsos. Junções de hiato, que possibilitam o pareamento celular, ocorrem em locais periódicos frequentes na membrana celular. Outras organelas celulares, que incluem mitocôndria, complexo de Golgi, retículo endoplasmático rugoso (REr) e ribossomos livres, estão localizadas perto do núcleo. Cada miócito está circundado por uma lâmina basal, exceto nas junções intercelulares (Fig. 5.3).

Contração

O aparelho contrátil do músculo liso é capaz de realizar um encurtamento maior (em termos de comprimento) e contrações mais prolongadas do que as que ocorrem com o músculo estriado. A contração é governada pela fosforilação da molécula de miosina II, em comparação ao que ocorre no músculo estriado, que é regulado por um complexo troponina-tropomiosina descrito a seguir.

A sequência da contração tem início com o aumento do cálcio no citoplasma da célula do músculo liso. O cálcio aumenta à medida que ingressa na célula através de canais de cálcio dependentes de voltagem na membrana celular ou à medida que ocorre liberação de eletrólito pelo retículo endoplasmático liso em um processo induzido pelo inositol 1,4,5-trifosfato (IP₃). A elevação do cálcio no citosol leva à subsequente ligação desse eletrólito à **calmodulina**. Em seguida, o complexo cálcio-calmodulina interage com a quinase de cadeia leve de miosina, que inicia a fosforilação de miosina II e a interação entre os miofilamentos de actina e miosina II. O processo geral que leva à interação de actina-miosina é mais longo quando comparado com o que ocorre em outros tipos musculares, o que resulta na contração relativamente lenta do músculo liso.

Os hormônios que atuam pelo monofosfato de adenosina (cAMP) podem afetar a concentração da musculatura lisa. O cAMP ativa a quinase de cadeia leve de miosina, levando à fosforilação de miosina e concentração celular. O estrogênio aumenta o cAMP e subsequentemente a concentração da musculatura lisa, enquanto a progesterona diminui o cAMP, reduzindo a contração da musculatura lisa.

A contração do músculo liso é involuntária. A inervação tem origem tanto parassimpática quanto simpática, e os efeitos dos impulsos nervosos no músculo liso são variáveis. O **músculo liso unitário**, encontrado na parede dos órgãos viscerais, comporta-se como um sincício que se contrai dentro de um esquema em rede. As células desse arranjo da musculatura lisa estão intensamente conectadas por junções de hiato, mas estão inervadas de forma esparsa. Por outro lado, o **músculo liso multiunitário**, encontrado na íris do olho, consegue realizar contrações precisas em decorrência da inervação individual de cada miócito. Os miócitos multiunitários não possuem junções de hiato, reduzindo assim a comunicação coordenada entre células.

Miogênese, hipertrofia e regeneração

O tecido muscular liso aumenta em volume tanto por hipertrofia (aumento no tamanho) quanto por hiperplasia (aumento no número) dos miócitos. Novas células do músculo liso podem se formar por mitose ou derivação dos perícitos. A formação de novos miócitos é limitada; assim, a cicatrização da musculatura lisa ocorre principalmente pela formação de tecido conjuntivo cicatricial.

MÚSCULO ESQUELÉTICO

Estrutura ao microscópio óptico

Os miócitos do músculo esquelético são células alongadas que variam de 10 a 110 μm de diâmetro e podem alcançar até 50 cm de comprimento. Essas fibras são derivadas da fusão pré-natal de mui-

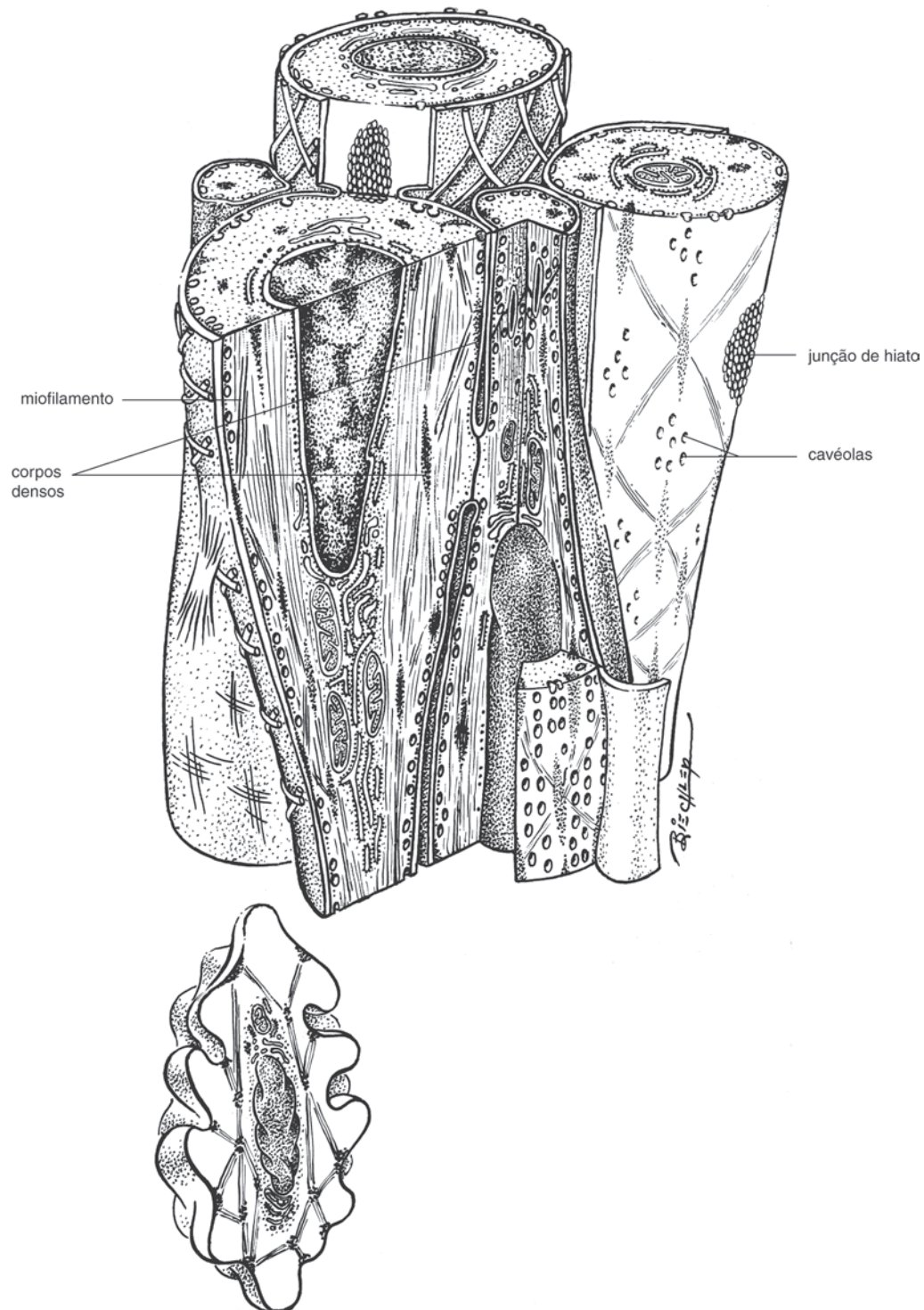


FIGURA 5.2 A célula do músculo liso possui um núcleo com localização central circundado por citoplasma que contém miofilamentos em orientações variadas. Os miofilamentos contráteis se fixam firmemente em corpos densos na membrana celular e no interior do citoplasma da célula muscular lisa. Quando os microfilamentos se contraem, a célula se encurta (ilustração de baixo). Diversas cavéolas, vesículas e junções de hialo podem ser observadas ao longo da membrana celular.

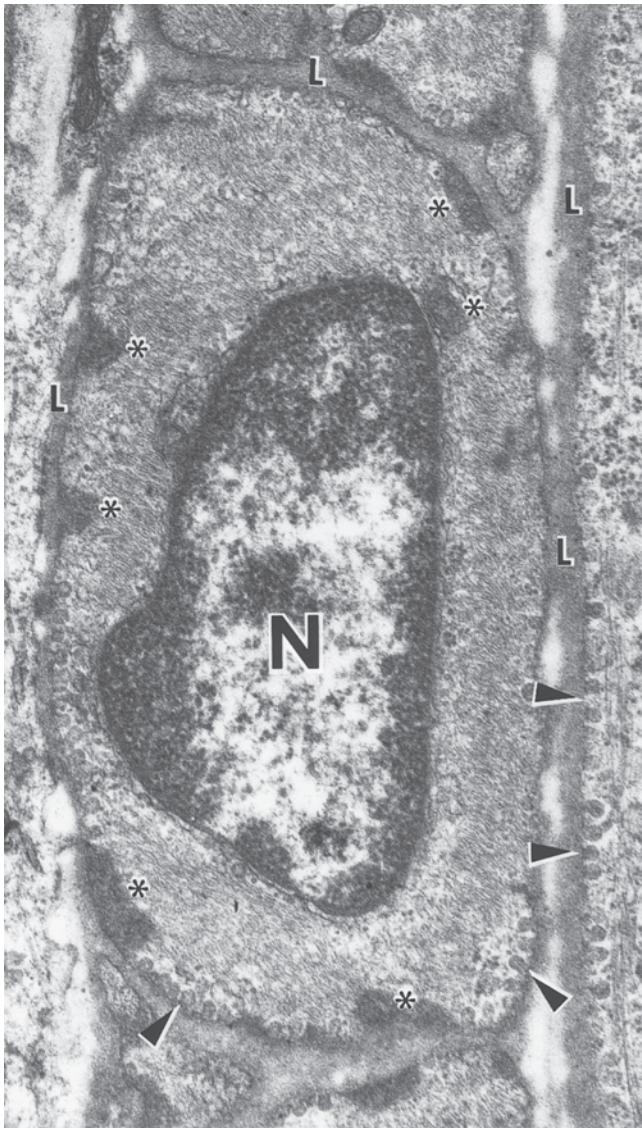


FIGURA 5.3 Micrografia eletrônica de uma célula muscular, secção transversal. O núcleo (N) tem localização central, e o citoplasma contém inúmeros miofilamentos. Corpos eletrondensos (*) funcionam como locais de fixação para os miofilamentos. Diversas cavéolas (pontas de seta) podem ser observadas ao longo da membrana plasmática de uma célula adjacente. As lâminas basais (L) são visualizadas entre as duas células e sua fusão ocorre em alguns pontos ($\times 23.900$). (Cortesia de W. S. Tyler.)

tos mioblastos mononucleares individuais. Como resultado da fusão, um mesmo miócito contém inúmeros núcleos ovais, que se localizam periféricamente no interior celular (Fig. 5.4). Quando visualizadas em uma secção longitudinal, as estriações transversais estão presentes como bandas claras e escuras alternadas. Em uma secção transversal, o miócito exibe um perfil angular e um citoplasma pontilhado (Fig. 5.5). Núcleos periféricos podem estar ausentes em alguns planos da secção transversal do miócito. A membrana celular circunjacente pode ser visualizada em maior ampliação.

Cada célula muscular contém **miofibrilas**, que formam os pontos nas secções transversais da fibra ao nível do microscópio óptico (Fig. 5.6). As miofibrilas são cilíndricas e medem 1 a 2 μm de diâmetro. Miofibrilas individuais se compõem de miofi-

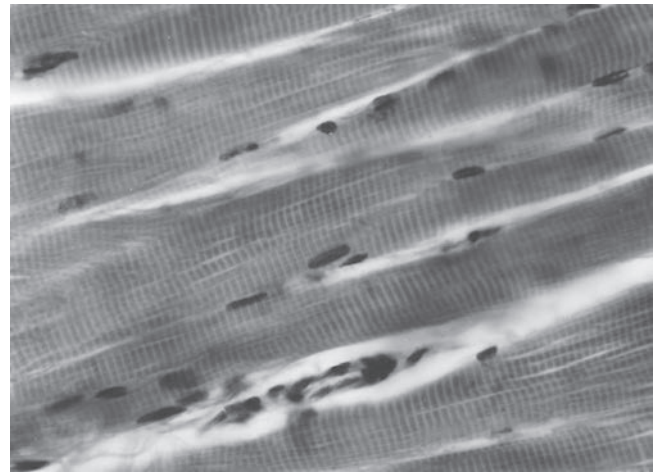


FIGURA 5.4 Músculo esquelético, secção longitudinal. Observe as estriações transversais e os núcleos localizados na periferia dos miócitos. Hematoxilina e eosina ($\times 435$).

lamentos grossos e finos, que são responsáveis pela contração. As miofibrilas se alinham em uma direção longitudinal, criando o padrão de bandas claras e escuras do miócito. Miofilamentos grossos e finos se superpõem na **banda A** mais escura (anisotrópica), enquanto apenas miofilamentos finos estão presentes na **banda I** mais clara (isotrópica). As miofibrilas estão conectadas por filamentos intermediários de desmina e vimentina, de tal forma que as bandas claras e escuras de todas as miofibrilas no interior de uma fibra estão registradas.

Células satélites são células fusiformes localizadas nas adjacências da membrana celular do miócito e no interior de sua membrana basal. Seus núcleos são heterocromáticos, em comparação aos núcleos de coloração mais clara do miócito. Para a identificação adequada de células satélites, deve-se utilizar a microscopia eletrônica. Acredita-se que as células satélites representem uma população de mioblastos inativos, os quais podem ser ativados diante de uma lesão para iniciar a regeneração das fibras musculares.

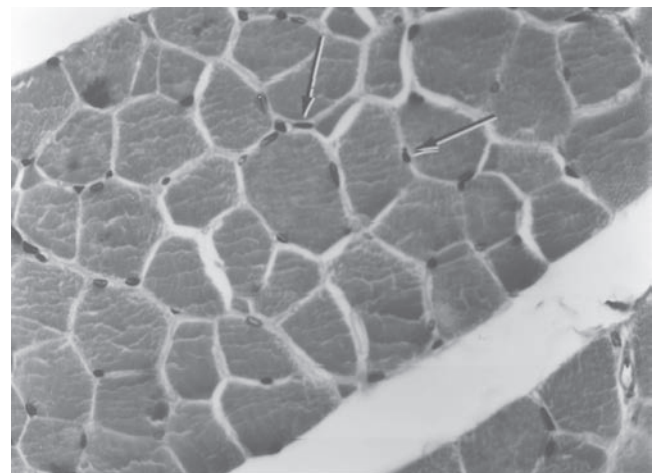


FIGURA 5.5 Músculo esquelético, secção transversal. Os núcleos no esparsa endomísio (setas) pertencem a fibroblastos ou a células satélites. Hematoxilina e eosina ($\times 435$).

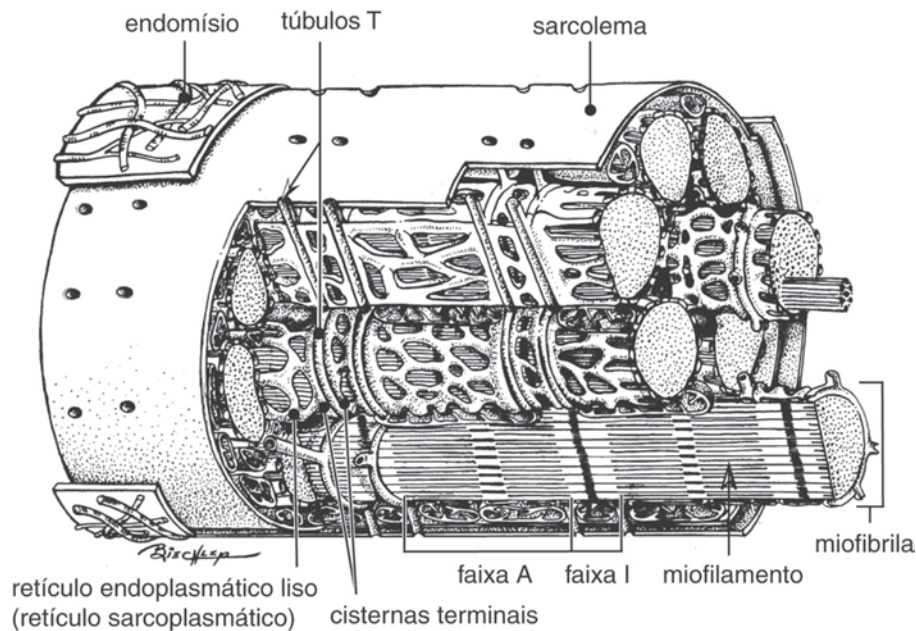


FIGURA 5.6 As miofibrilas do músculo esquelético apresentam miofilamentos. O retículo endoplasmático liso circunda cada miofibrila e forma cisternas terminais nas proximidades do túbulo T. Os túbulos T se estendem até o citoplasma a partir da membrana celular e circundam as miofibrilas na junção A-I. Um túbulo T e duas cisternas terminais formam uma estrutura em tríade. Os núcleos periféricos da miofibrila do músculo esquelético não são mostrados nesta ilustração.

Cada miócito, ao se ligar aos demais, forma fascículos ou feixes primários (Fig. 5.7). No interior de um fascículo, um miócito individual é circundado por fibras reticulares, que formam o **endomísio**. Fibras nervosas e uma extensa rede de capilares contínuos também estão presentes no endomísio. Cada fascículo está circundado por tecido conjuntivo irregular denso, denominado **perimísio**. Os vasos sanguíneos nutrientes e nervos, junto aos receptores de estiramento muscular (fusos musculares), estão localizados no perimísio. A maior parte dos músculos encontra-se circundada por uma camada de tecido conjuntivo denso irregular (**epimísio**) na superfície externa. Os tecidos conjuntivos do músculo esquelético estão interconectados e proporcionam uma forma pela qual forças contráteis são transmitidas para outros tecidos.

Estrutura fina

Os miofilamentos contráteis das células musculares esqueléticas são basicamente actina ou miosina II. Além disso, os miofilamentos contêm outras proteínas envolvidas na interligação dos filamentos primários (p. ex., actininas, proteínas da linha M) ou na regulação da interação entre actina e miosina II (p. ex., tropomiosina, troponina).

Os **filamentos finos** do músculo esquelético são compostos de actina, troponina e tropomiosina (Fig. 5.8). Moléculas globulares (actina G) no interior do mioblasto polimerizam para formar fitas filamentosas (actina F). Cada molécula globular possui um local de ligação para miosina II. Duas fitas filamentosas se entretorcem para formar uma dupla hélice. Moléculas filamentosas de **tropomiosina** se situam no sulco entre as duas fitas en-

tretorcidas de actina F. A tropomiosina reveste os locais de ligação de miosina II na actina. Além disso, unidades globulares tríplexes de **troponina** estão espaçadas a intervalos regulares ao longo da tropomiosina. As subunidades globulares são TnT, que liga a troponina à tropomiosina; TnC, que liga cálcio; e TnI, que se liga à actina e impede a interação com a miosina. Quando o cálcio aumenta e se liga a TnC, a tropomiosina se movimenta para fora do local de ligação da actina e permite que a miosina II interaja com a actina.

Os **miofilamentos grossos** se compõem de miosina II, formada por duas cadeias pesadas e quatro cadeias leves de aminoácidos. As duas cadeias pesadas se entretorcem para formar uma cauda em forma de bastão com duas cabeças globulares salientes. Duas cadeias leves estão associadas a cada cabeça. As cabeças possuem locais de ligação para actina e para trifosfato de adenosina (ATP). Além disso, apresentam atividade de adenosina trifosfatase (ATPase). Ocorre união entre filamentos grossos individuais por bandas de **proteína C**, que estabilizam o filamento.

Os miofilamentos estão dispostos de modo que formam o padrão de bandas claras e escuras, visíveis em uma secção longitudinal da miofibrila (Fig. 5.9). Miofilamentos grossos adjacentes e miofilamentos finos superpostos formam a banda A. Miofilamentos finos não se estendem até o centro da banda A, deixando uma região mais lucente conhecida como **banda H**. Os miofilamentos grossos estão interconectados ao centro da banda H por uma **linha M**. A linha M contém **miomesina**, que liga a linha M à desmina, e **creatina fosfoquinase**, que ajuda a manter os níveis de ATP para contração. A **zona pseudo-H** está presente em qualquer lado da linha M. Nessa região, miofilamentos grossos carecem de pontes transversais salientes, e a área tem aspecto mais elétron-lucente.

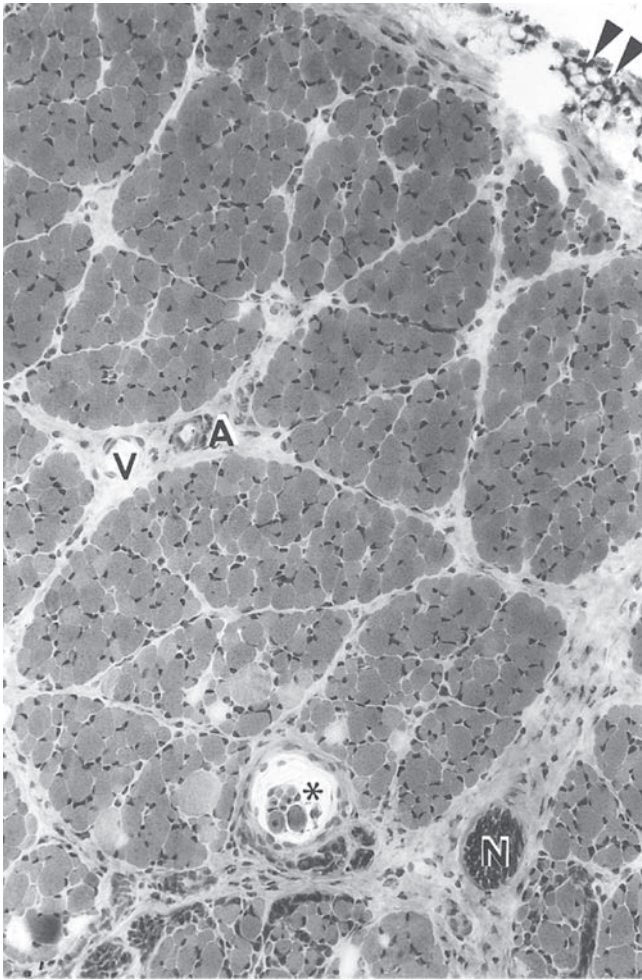


FIGURA 5.7 As miofibras estão organizadas em fascículos (feixes) e separadas de outros fascículos pelo perimísio. Dentro das divisões maiores do perimísio, observe a arteríola (A), vênula (V), ramo nervoso intramuscular (N) e fusão muscular (*). Na margem da secção, uma parte do epimísio pode ser observada (pontas de seta) ($\times 125$).

Em uma secção transversal da miofibrila na banda A, grupos de seis miofilamentos finos circundam um miofilamento grosso, para formar uma treliça hexagonal. Os miofilamentos grossos estão interligados por pontes transversais de miosina II (ramos laterais que se salientam dos filamentos) na banda A, exceto na zona pseudo-H, onde as pontes transversais estão ausentes.

A banda I se compõe da parte dos filamentos finos que não se estendem até a banda A. Esses miofilamentos finos estão interconectados no centro da banda I por uma **linha Z** composta de α -actinina. Um **sarcômero** se estende desde uma linha Z até a próxima e representa a unidade repetida de arranjo de miofilamentos no interior da miofibrila.

Diversas proteínas estruturais que ligam os miofilamentos contráteis são encontradas no músculo esquelético. **Titina**, uma proteína em forma de mola, fixa firmemente a linha Z a filamentos de miosina II e à linha M, ajudando a manter a largura da banda A quando o músculo é esticado. A **nebulina** está associada à actina, podendo regular a montagem e comprimento dos filamentos de actina. Os filamentos de **desmina**, localizados na

linha Z, ligam miofibrilas adjacentes lado a lado e prendem as miofibrilas à membrana celular em locais especializados chamados costâmeros. A **distrofina**, um complexo transmembranoso de proteínas, estabiliza a membrana celular do miócito e liga a célula à membrana basal circunjacente. No lado citoplasmático da membrana celular, o complexo distrofina está ligado a miofilamentos de actina.

A membrana celular (antigamente chamada sarcolemma) invagina em diversos locais para formar uma rede tubular, os **túbulos T** (Figs. 5.6 e 5.10). No citoplasma do miócito, as miofibrilas individuais estão circundadas por um retículo endoplasmático (retículo sarcoplasmático) liso (REL) altamente especializado que armazena cálcio. O REL forma uma rede anastomosante de túbulos em torno das miofibrilas e se dilata, para criar **cisternas terminais** na junção das bandas A-I. As membranas das cisternas terminais possuem canais sensíveis a voltagem para liberação do cálcio armazenado quando necessário. Cada túbulo T avança nas proximidades de duas cisternas terminais, e as três estruturas formam coletivamente uma **tríade**. Mitocôndrias e grânulos de glicogênio estão localizados no citoplasma entre as miofibrilas, fornecendo energia durante a contração muscular.

Contração

Uma **unidade motora** é composta por uma fibra nervosa (axônio) e pelas células musculares por ela inervadas. Uma fibra nervosa pode inervar diversos miócitos. O axônio contata a fibra do músculo esquelético e se ramifica, formando uma **placa terminal motora** na superfície do miócito. Quando ocorre estimulação, um potencial de ação avança pelo axônio e provoca liberação de **acetilcolina** pela placa terminal motora na fenda sináptica adjacente à fibra muscular. Acetilcolina se liga a receptores na membrana celular e abre canais de sódio dependentes de receptor para o miócito. Ocorre um influxo de sódio na fibra muscular, que inicia uma onda de despolarização que se alastra pela membrana celular.

No estado de repouso, antes da despolarização da membrana celular, o complexo tropomiosina-troponina cobre os sítios de ligação de miosina II no filamento de actina (Fig. 5.8). Cabeças de miosina II estão ligadas ao ATP. Com o início da despolarização, um potencial de ação se alastra pela membrana celular e se estende até os túbulos T. A despolarização faz com que as cisternas terminais adjacentes liberem o cálcio armazenado no citoplasma em torno das miofibrilas. O cálcio se liga à troponina (TnC) nos miofilamentos finos, fazendo com que a troponina passe por uma mudança de conformação. A mudança na troponina resulta no movimento de tropomiosina para que os sítios de ligação de miosina II fiquem expostos. A actina e a miosina II interagem, permitindo maior hidrólise do ATP. A energia proveniente da hidrólise do ATP é utilizada para dobrar a cabeça do complexo miosina II. O movimento da cabeça empurra a actina presa na direção do centro do sarcômero, o que encurta o sarcômero e contrai todo o miócito. A cabeça de miosina II se liga a uma nova molécula de ATP e em seguida se separa do filamento de actina, e o ciclo se repete. Caso ocorra depleção de ATP, os filamentos não podem se separar, o que acarreta **rigor mortis**. Após a despolarização, o cálcio é ativamente transportado de volta para as cisternas terminais, cessando a contração.

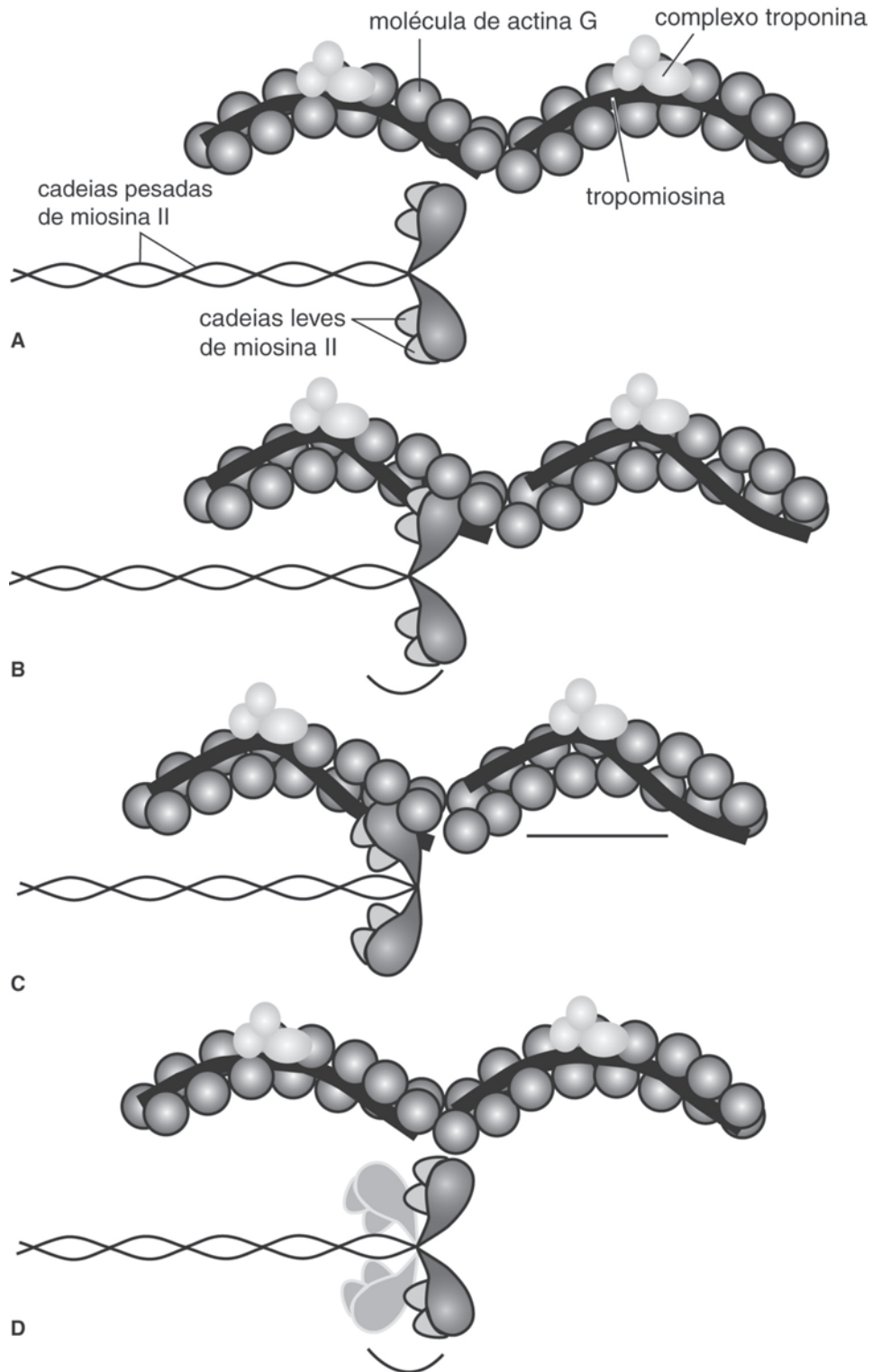


FIGURA 5.8 Representação esquemática de um miofilamento fino (actina, troponina, tropomiosina) e uma molécula de miosina II. Diversas moléculas de miosina II se agregam para formar um miofilamento grosso. **A.** O músculo está relaxado; actina e miosina II não estão ligadas. **B.** Com o início da contração, o complexo troponina-tropomiosina é deslocado para fora do sítio de ligação da actina e permite a ligação da miosina II. Em seguida, a cabeça da miosina II se dobra. **C.** Esse miofilamento fino é tracionado na direção do centro do sarcômero (para a esquerda nesta ilustração). **D.** Em seguida, o complexo actina-miosina se dissocia, o complexo troponina-tropomiosina cobre o sítio de ligação da actina e a cabeça da miosina se movimenta para a frente, para a repetição do ciclo.

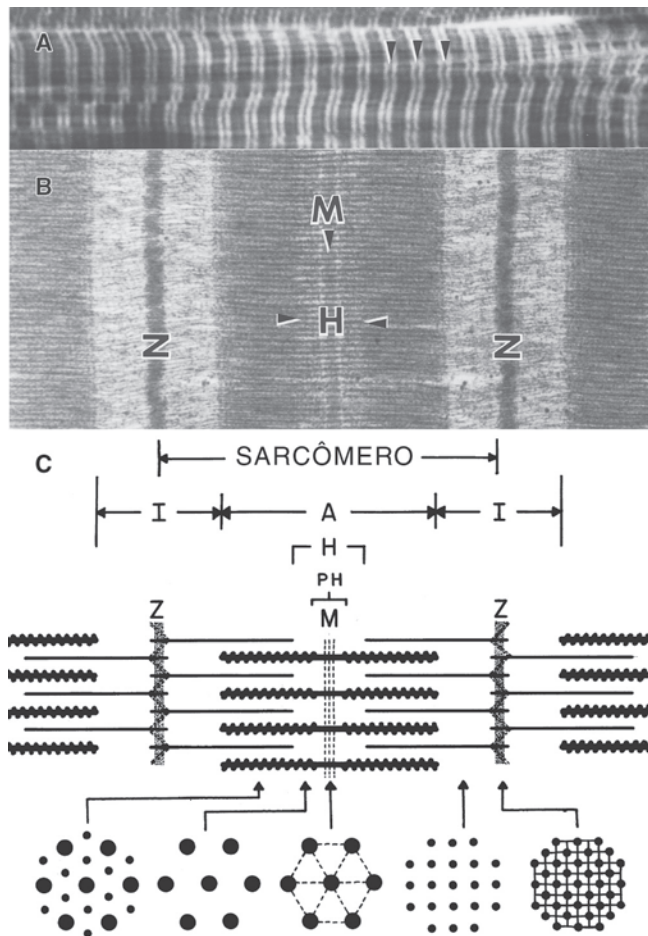


FIGURA 5.9 Micrografia óptica (A) e micrografia eletrônica (B) do músculo esquelético orientado em sentido longitudinal e representação esquemática (C) de um sarcômero. Em A, estão presentes estriações transversais que consistem alternadamente em bandas claras (bandas I) e escuras (bandas A). Cada banda I é bissecionada por uma linha Z (pontas de seta) ($\times 1.150$). Em B, as estriações transversais podem ser resolvidas ainda em linhas Z (Z) que definem um sarcômero e bissectam a banda I clara (não indicada). A banda A é elétron-densa e está bissecionada pela linha M (M, ponta de seta), que conecta miofilamentos grossos adjacentes. Em cada lado da linha M, uma área elétron-lucente representa a banda H (H), em que não ocorre superposição de miofilamentos grossos e finos ($\times 22.500$). Em C, o arranjo dos miofilamentos está demonstrado em relação a micrografia eletrônica. PH é a zona pseudo-H, uma região mais elétron-lucente em que miofilamentos grossos não possuem pontes transversais. O diagrama inferior representa uma secção transversal da região indicada pelas setas. Grandes pontos representam miofilamentos espessos, e pequenos pontos representam miofilamentos finos.

Durante a contração, as bandas I e H se estreitam, e as linhas Z se aproximam mais. Quando o músculo é esticado, ocorrem mudanças opostas. Por outro lado, a largura da banda A permanece constante durante a contração ou o alongamento.

Classificação das fibras musculares esqueléticas

Fibras musculares esqueléticas podem ser classificadas com base na velocidade de contração, aspecto anatômico macroscópico

e resistência à fadiga. No interior de um músculo isolado, ocorre uma distribuição variável de tipos de fibras. Os tipos de fibra são identificados pelo uso de anticorpos contra isótipos de miosina de rápida ou lenta contração. As fibras musculares **rápidas** se contraem rapidamente, enquanto as fibras musculares **lentas** se contraem lentamente. Fibras musculares esqueléticas **vermelhas** contêm grandes quantidades de **mioglobina**, o que contribui para sua coloração vermelha. A mioglobina é uma proteína transportadora de oxigênio similar à hemoglobina. As fibras vermelhas possuem grande quantidade de mitocôndrias, que estão acondicionadas de forma densa sob o sarcolema e entre miofibrilas. Esse tipo de fibra muscular esquelética depende da via oxidativa para produção de energia. A maioria das fibras musculares vermelhas se contraem e entram em fadiga lentamente; essas fibras são chamadas de fibras de lenta contração. Entretanto, existem algumas fibras vermelhas de rápida contração. Em comparação às fibras musculares vermelhas, as fibras musculares **brancas** possuem menos mioglobina e têm coloração mais clara. Uma quantidade menor de mitocôndrias está presente, frequentemente agrupada em pares entre miofibrilas nas proximidades das bandas I. O REL é menos desenvolvido, permitindo a rápida liberação de cálcio para o início da contração. A energia para contração da fibra muscular branca depende em especial da glicólise anaeróbica. As fibras musculares brancas se contraem e entram em fadiga mais rapidamente, em comparação às fibras musculares vermelhas, e são conhecidas como fibras de rápida contração. Fibras musculares intermediárias têm características tanto de fibras vermelhas quanto de fibras brancas.

Miogênese, hipertrofia, atrofia e regeneração

Durante o desenvolvimento, células mesenquimatosas se diferenciam em **mioblastos** da musculatura esquelética. Os mioblastos podem migrar para locais remotos a partir de seu local original de desenvolvimento. Com o avanço do desenvolvimento, ocorre fusão de numerosos mioblastos, formando longos **miotubos**. No interior do miotúbulo, ocorre a formação de miofibrilas contráteis. À medida que mais mioblastos se fundem ao miócito em desenvolvimento e as miofibrilas aumentam em número, os núcleos assumem posições periféricas no interior da célula. As células satélites permanecem como células miogênicas potenciais no interior da lâmina basal, nas proximidades do miócito maduro.

Ocorre hipertrofia de células musculares maduras mediante a atividade das células satélites. Uma célula satélite se divide em duas células-filhas. Uma delas permanece como célula satélite, enquanto a outra se funde com a célula muscular e acrescenta núcleos adicionais. Os novos núcleos orientam a síntese de mais miofibrilas e outros elementos citoplasmáticos. Nem o miócito nem seus núcleos se dividem durante o processo de hipertrofia. Por outro lado, durante a atrofia do músculo esquelético, ocorre perda de miofibrilas e núcleos.

A regeneração do músculo depende da extensão da lesão. Pequenas áreas do músculo podem ser regeneradas por meio de fusão da células satélites entre si, para a formação de novas células musculares, ou por meio de fusão com células musculares existentes. Entretanto, se os danos forem consideráveis, o músculo será substituído por tecido conjuntivo.

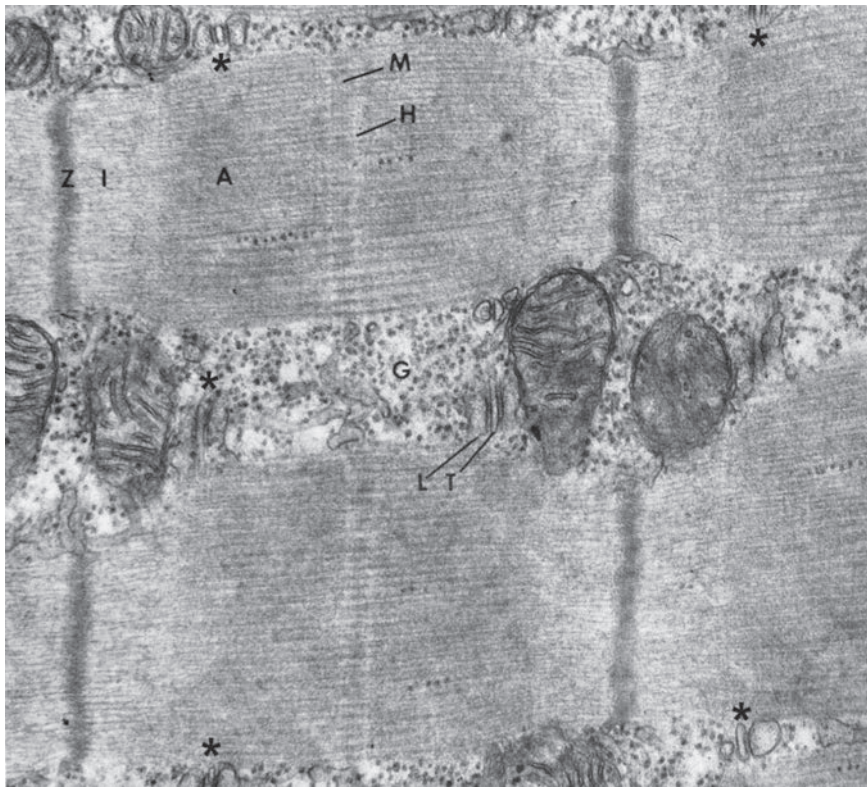


FIGURA 5.10 Micrografia eletrônica de uma secção longitudinal através de uma célula muscular esquelética. As estruturas identificadas são: banda A (A); faixa I (I); linha Z (Z); linha M (M); faixa pseudo-H (H); glicogênio (G) no citoplasma adjacente às mitocôndrias; cisternas terminais (L); túbulo T (T); e outras tríades (*) localizadas na junção A-I ($\times 34.000$).

MÚSCULO CARDÍACO

Estrutura ao microscópio óptico

Os miócitos estriados do músculo cardíaco se ramificam e anastomosam (Fig. 5.11). Na junção término-terminal de células adjacentes, estão presentes **discos intercalados** densos. Os miócitos cardíacos medem aproximadamente 15 μm de diâmetro e 85 a 100 μm de comprimento. O núcleo solitário da célula muscular cardíaca está localizado no centro da célula, e o citoplasma é acidofílico (Fig. 5.12).

Uma rede de fibras colagenosas e reticulares finas circunda cada fibra muscular cardíaca. A rede corresponde ao endomísio do músculo esquelético; porém, é mais irregular. No coração, miócitos cardíacos estão subdivididos em grupos por um tecido conjuntivo denso análogo ao perimísio do músculo esquelético. Não se observa tecido correspondente ao epimísio do músculo esquelético. Individualmente, os miócitos cardíacos são circundados por uma rede capilar bem desenvolvida (Figs. 5.11 e 5.12).

Estrutura fina

Os miócitos cardíacos possuem miofibrilas similares às do músculo esquelético (Fig. 5.13). O mesmo padrão está presente em faixas de miofilamentos. Os túbulos T, localizados na linha Z, são maiores do que no músculo esquelético (Fig. 5.14). Geral-

mente, o retículo sarcoplasmático está presente em um dos lados do túbulo T, formando uma **diáde**, em vez de uma tríade, como ocorre no músculo esquelético.

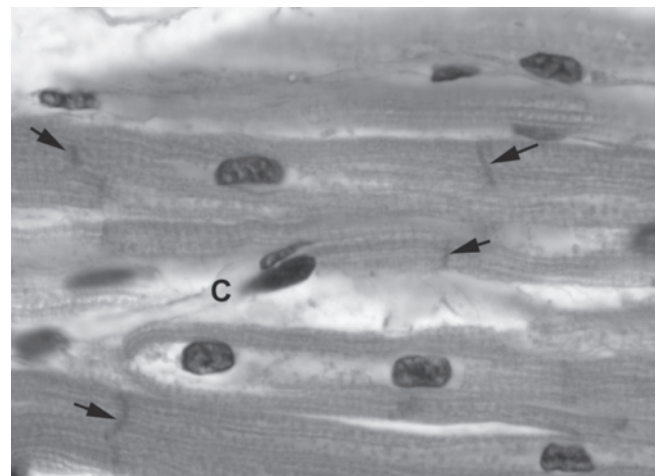


FIGURA 5.11 Miócitos cardíacos em secção longitudinal. Observe as estriações transversais e a ramificação dos miócitos, a localização central de seus núcleos e os discos intercalados corados intensamente (setas). Esse tipo muscular apresenta muitos capilares (C) ($\times 700$).

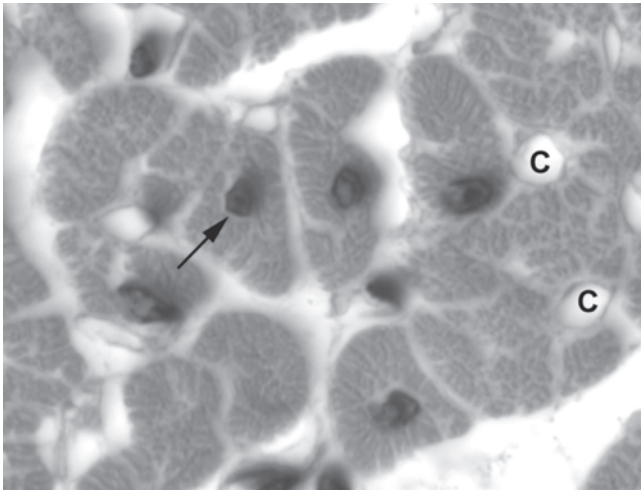


FIGURA 5.12 Músculo cardíaco, secção transversal. Observe os núcleos com localização central (seta) e numerosos capilares (C). Hematoxilina e eosina ($\times 800$).

As mitocôndrias dos miócitos cardíacos são maiores e mais numerosas, em comparação ao músculo esquelético, indicando o grau de metabolismo aeróbico que ocorre nesse tecido (Fig. 5.14). O citoplasma também contém gotículas lipídicas e glicogênio.

O disco intercalado é o modo pelo qual as células do músculo cardíaco ficam ligadas (Figs. 5.13 e 5.15). O disco é formado por uma complexa interdigitação das membranas celulares adjacentes. A região longitudinal do disco contém junções de hialo, que permitem a transferência de sinais químicos entre células adjacentes. Desmossomos e fâscias aderentes estão presentes na região transversal do disco. Os desmossomos possuem filamentos intermediários que se estendem até o citoplasma, resultando em uma vigorosa fixação intercelular. Os filamentos de actina das miofibrilas se fixam firmemente em uma região especializada da membrana do miócito, a **fâscia aderente**, localizada entre os desmossomos (Fig. 5.15).

Os miócitos atriais são menores e possuem menos túbulos T do que os miócitos ventriculares. Além disso, o músculo cardíaco atrial possui grânulos densos limitados por membrana no citoplasma, que contêm **peptídios natriuréticos atriais** (ANPs). ANPs estimulam os dutos coletores medulares internos do rim

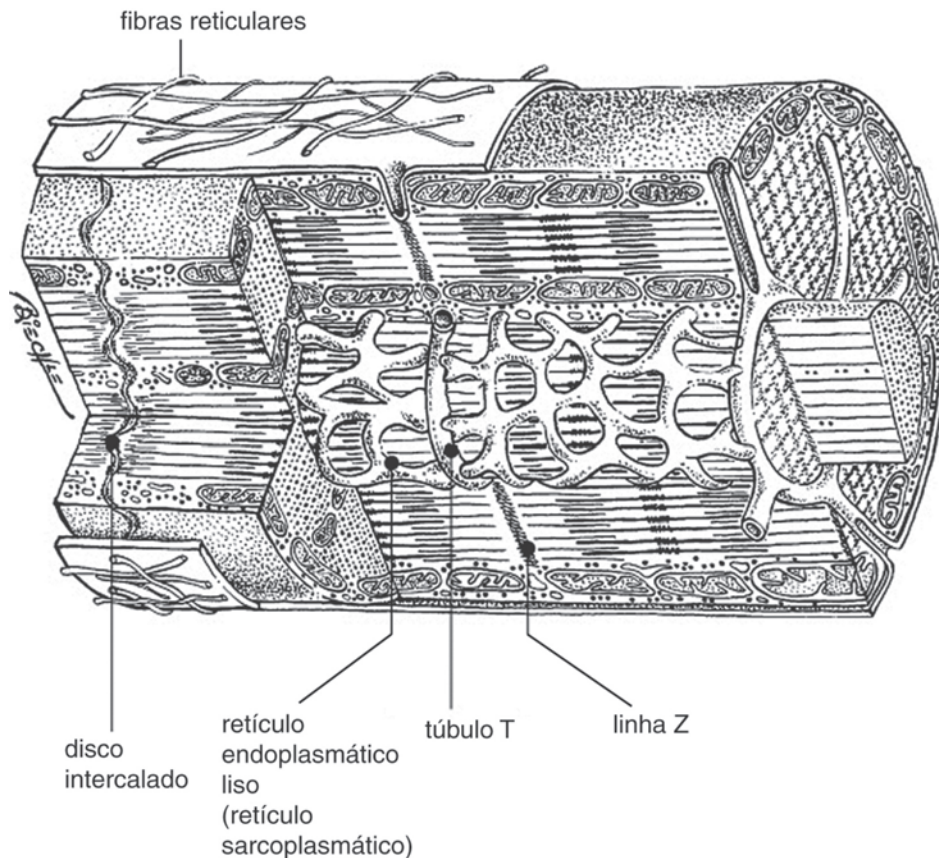


FIGURA 5.13 Os túbulos T do músculo cardíaco estão localizados na linha Z. O retículo endoplasmático rugoso circunda as miofibrilas e faz contato com os túbulos T, formando uma estrutura em diáde. As extremidades das fibras musculares adjacentes estão unidas por um disco intercalado. Esta ilustração não mostra o núcleo, que tem localização central na fibra muscular cardíaca.

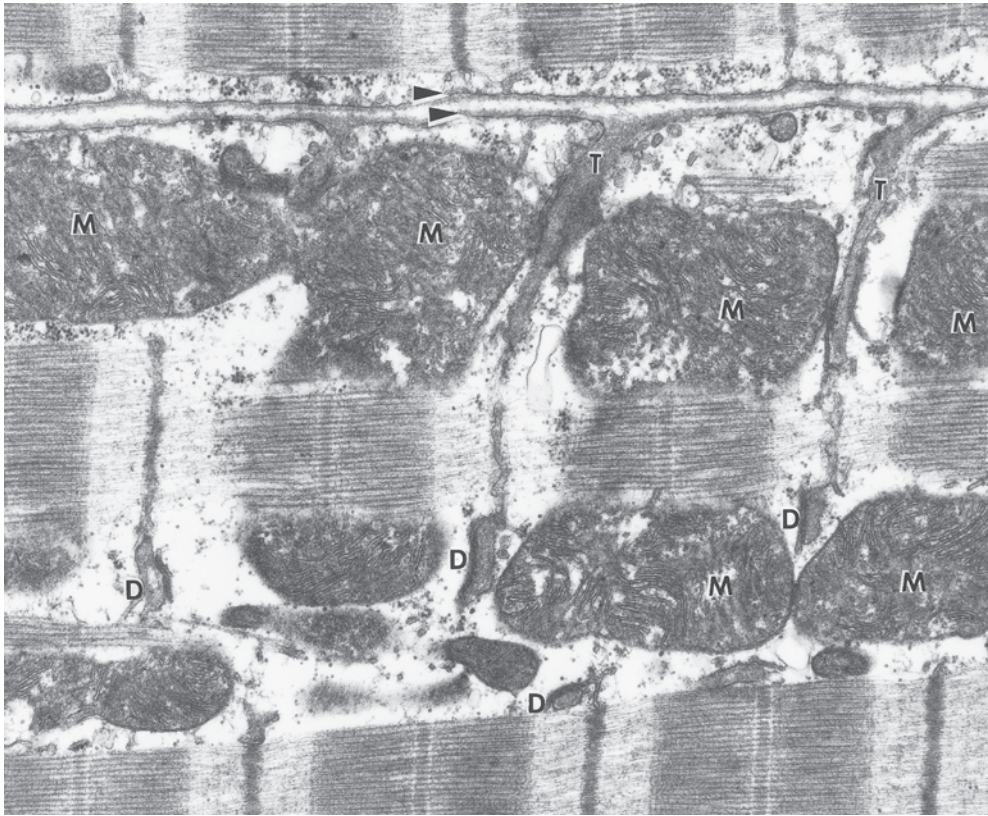


FIGURA 5.14 Micrografia eletrônica de uma secção longitudinal de músculo cardíaco. A membrana celular e a basal de cada miócito estão indicadas por pontas de seta. Grandes mitocôndrias (M) com cristas densamente compactadas estão localizadas imediatamente abaixo da membrana celular. Observe os dois grandes túbulos T (T) ingressando no miócito inferior nas linhas Z. As diádes (D) compostas por um túbulo T e retículo endoplasmático liso estão presentes mais profundamente na célula, entre as miofibrilas ($\times 22.500$). (Cortesia de W. S. Tyler.)

a excretar sódio (natriurese) e água (diurese). Os peptídios também provocam relaxamento da musculatura lisa vascular.

Nodos cardíacos e fibras de condução de impulso

Células da musculatura cardíaca modificadas formam os **nodos cardíacos** e as **fibras de condução de impulsos** (fibras de Purkinje) (Fig. 5.16 e Capítulo 7). As células dos nodos sinoatrial e atrioventricular estão agrupadas juntas e possuem mais citoplasma e menos miofibrilas do que miócitos cardíacos, o que explica seu citoplasma de coloração clara. Uma grande área pálida próxima ao núcleo representa o local de armazenamento de glicogênio, que é removido durante o processamento histológico. As células se coram positivamente para acetilcolinesterase, que está ligada à sua função de condução. Em termos ultraestruturais, as células possuem mitocôndrias e retículo sarcoplasmático, mas não possuem túbulos T. O feixe atrioventricular, composto de fibras de condução de impulsos similares às células nodais, tem origem no nodo atrioventricular e atende aos dois ventrículos. À medida que as fibras avançam na direção do ápice do coração, elas se tornam maiores que os miócitos cardíacos adjacentes, uma característica importante do subendocárdio.

Contração

O músculo cardíaco é estimulado a se contrair por um mecanismo semelhante ao do músculo esquelético. Visto que há menos REL no músculo cardíaco, um potencial de ação dispara a liberação de cálcio, tanto do REL quanto dos túbulos T. A contração é ativada por meio da interação dos miofilamentos de actina e miosina. A contração sequenciada das câmaras cardíacas é estimulada pela difusão ordenada dos potenciais de ação através de junções de hiato nos discos intercalados. O número, tamanho e distribuição das junções de hiato, juntamente com o tipo de conexina (a proteína estrutural das junções de hiato) influenciam a velocidade de condução dos impulsos.

Miogênese, hipertrofia e regeneração

O músculo cardíaco se desenvolve no mesoderma esplâncnico que circunda o tubo cardíaco endocárdico. As fibras surgem por diferenciação e crescimento de células isoladas. Enquanto as células crescem, novos miofilamentos são formados. A capacidade de divisão das células do músculo cardíaco se perde logo após o nascimento. O crescimento da parede cardíaca durante o exercício, ou em casos de insuficiências cardíacas, ocorre princi-

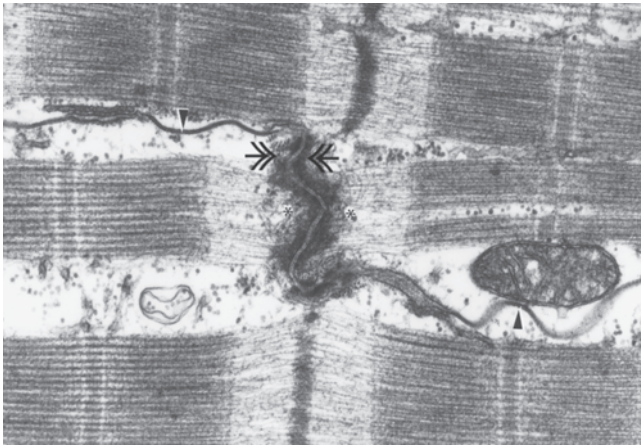


FIGURA 5.15 Micrografia eletrônica de um disco intercalado de músculo cardíaco. A junção na fásia aderente (*) está orientada transversalmente ao eixo longitudinal da miofibrila. Desmossomos estão indicados pela seta dupla. As junções de hialo (pontas de seta) estão paralelamente orientadas ao eixo longitudinal ($\times 42.100$). (Cortesia de W. S. Tyler.)

palmente por hipertrofia e não hiperplasia. A lesão a uma secção da parede cardíaca, com a resultante morte dessa secção, é reparada em especial pela proliferação de tecido conjuntivo e não pela regeneração de qualquer número significativo de novos miócitos cardíacos. Células-tronco estão em investigação como uma possível fonte de reposição de células para as células do músculo cardíaco lesionadas.

LEITURAS SUGERIDAS

- Alberts B, Bray D, Lewis J, et al. *Molecular Biology of the Cell*. 3rd Ed. New York: Garland Publishing, 1994.
- Allt G, Lawrenson JG. Pericytes: cell biology and pathology. *Cell Tiss Org* 2001;169:1–11.
- Cardinet GH III, Leong DL, Means PS. Myocyte differentiation in normal and hypotrophied canine pectineal muscles. *Muscle Nerve* 1982;5:665.
- Cardinet GH III, Orvis JA. Skeletal muscle function. In: Kaneko J, ed. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals*. New York: Academic Press, 1980.
- Dellmann HD, Carithers JR. *Cytology and Microscopic Anatomy*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1996.
- Ebashi S. Excitation-contraction coupling. *Ann Rev Physiol* 1976;36:293–313.
- Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. Philadelphia: WB Saunders, 1996.
- Hill M, Wernig A, Goldspink, G. Muscle satellite (stem) cell activation during local tissue injury and repair. *J Anat* 2003;203:89–99.
- Horowitz A, Menice CB, Laporte R, et al. Mechanisms of smooth muscle contraction. *Physiol Rev* 1996;76:967–1003.

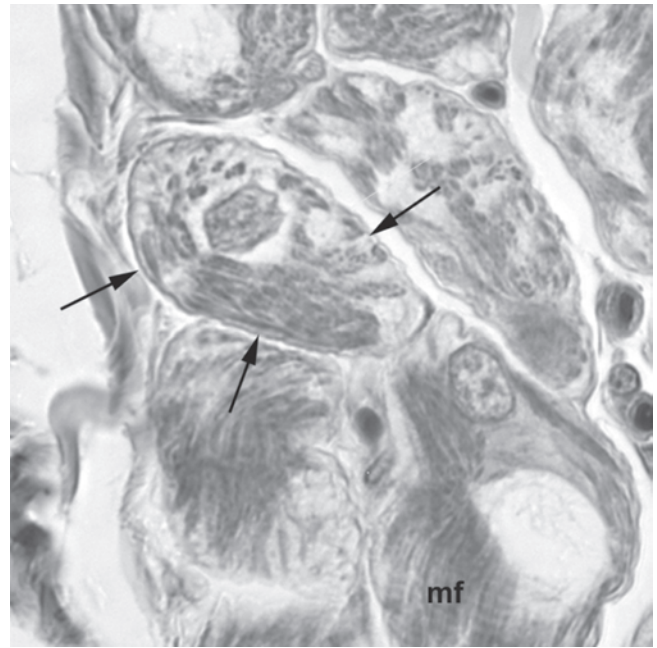


FIGURA 5.16 As fibras de condução de impulsos cardíacos (uma está definida pelas setas) são maiores que miócitos. Essas fibras contêm um núcleo com localização central e miofibrilas (mf) esparsas em seu citoplasma. Corante PTAH ($\times 1.200$).

- Huxley HE. Electron microscopy studies of the structure of natural and synthetic protein filaments from striated muscle. *J Mol Biol* 1963; 7:281–308.
- Huxley HE. The structural basis of contraction and regulation in skeletal muscle. In: Heilmeyer LMG, Rüegg JC, Wieland T, eds. *Molecular Basis of Motility*. New York: Springer-Verlag, 1976.
- Jones DA, Round JM. *Skeletal Muscle in Health and Disease*. New York: Manchester University Press, 1990.
- Pardo JV, Siliciano JD, Craig SW. A vinculin-containing cortical lattice in skeletal muscle: transverse lattice elements (“costameres”) mark sites of attachment between myofibrils and sarcolemma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1983;80:1008–1012.
- Peachey LD, ed. *Handbook of Physiology*. Section 10: Skeletal Muscle. Bethesda, MD: American Physiological Society, 1983.
- Pollard TD, Earnshaw WC. *Cell Biology*. Philadelphia: Saunders, 2002.
- Severs NJ. Cardiac muscle cell interaction: from microanatomy to the molecular make-up of the gap junction. *Histol Histopathol* 1995; 10:481–501.
- Tokuyasu KT, Dutton AH, Singer SJ. Immunoelectron microscopic studies of desmin (skeleton) localization and intermediate filament organization in chicken cardiac muscle. *J Cell Biol* 1983;96: 1736–1742.
- Wang K, Ramirez-Mitchell R. A network of transverse and longitudinal intermediate filaments is associated with sarcomeres of adult vertebrate skeletal muscle. *J Cell Biol* 1983;96:562–570.

Tecido nervoso

ALVIN J. BEITZ
THOMAS F. FLETCHER

Neurônios

Estrutura neuronal

Corpo celular

Núcleo

Citoplasma do corpo celular

Processos neuronais

Dendritos

Axônio

Ramos terminais (telodendritos)

Classificação

Regiões de um neurônio

Comunicação neuronal

Sinapses químicas interneuronais

Ultraestrutura e função da sinapse

Neurógia

Gliócitos do sistema nervoso central (SNC)

Astrócitos

Oligodendrócitos

Micróglia

Células ependimárias

Gliócitos do sistema nervoso periférico (SNP)

Gliócitos ganglionares

Neurolemócitos

Bainha de mielina

Tecido nervoso periférico

Nervos

Gânglios

Neurônios eferentes

Receptores

Receptores não encapsulados

Receptores encapsulados

Tecido nervoso central

Córtex cerebral

Cerebelo

Medula espinal

Meninges, vasos sanguíneos e líquido cefalorraquidiano

Meninges

Vasos sanguíneos

Líquido cerebrospinal

O parênquima do tecido nervoso é constituído por **neurônios** e células de sustentação chamadas **neuróglias**. O tecido nervoso forma o sistema nervoso, que pode ser dividido em sistema nervoso central e sistema nervoso periférico. O **sistema nervoso central (SNC)** é constituído pelo cérebro e pela medula espinal. O **sistema nervoso periférico (SNP)** é formado por nervos cranianos e espinhais, inclusive raízes nervosas e gânglios associados. Os nervos e gânglios que enervam as vísceras fazem parte do **sistema nervoso autônomo**.

NEURÔNIOS

Neurônios são as unidades estruturais e funcionais do sistema nervoso. Também são unidades tróficas, pois frequentemente transformam e sustentam as estruturas em que estão presentes. Em geral, os neurônios duram por toda a vida do animal porque, com algumas exceções (p.ex., neurônios olfatórios e células-tronco neuronais), os neurônios maduros são incapazes de fazer mitose. No entanto, foram descobertas evidências recentes de formação de neurônios novos em várias regiões do cérebro.

Do ponto de vista morfológico, os neurônios exibem processos alongados, chamados axônios e dendritos, que se estendem por distâncias variáveis desde o corpo celular (pericário) (Fig. 6.1). Metabolicamente, os neurônios estão envolvidos de maneira ativa na manutenção de sua integridade estrutural e em sintetizar, acondicionar, transportar e liberar produtos secretórios.

Os neurônios se especializam em excitabilidade e se comunicam mediante a liberação de agentes químicos (neurotransmissores, neuromoduladores, ou neuro-hormônios). A excitação envolve íons que passam através de canais proteicos incrustados na membrana plasmática neuronal que, ao contrário dessas estruturas de passagem, funcionam como barreira hidrofóbica ao fluxo iônico. Por meio da secreção química, os neurônios transmitem excitação para outros neurônios, ou para músculos ou glândulas.

Estrutura neuronal

Os neurônios assumem uma série de formas e tamanhos, tendo relação com seus papéis funcionais. Os processos funcionais são configurados de acordo com as conexões que devem ser estabelecidas. Neurônios com processos que se estendem por longas distâncias devem necessariamente ser maiores do que neurônios menos extensos. Do mesmo modo, uma vez que processos maiores conduzem de maneira mais rápida do que processos menores, os neurônios transmissores de informação urgente são extensos.

Corpo celular

O **corpo celular** (pericário; soma) de um neurônio é formado pelo núcleo juntamente com o citoplasma circunjacente e membrana plasmática (Fig. 6.1). Nas secções histológicas tratadas com corantes de rotina, o corpo celular é o aspecto mais identificável de um neurônio. Os constituintes celulares são sintetizados no interior do corpo celular; em seguida, fluem distalmente por meio de processos neuronais (axônio e dendritos).

Os corpos celulares variam de menos de 10 µm até mais de 100 µm de diâmetro. O tamanho do corpo celular é proporcional ao volume total do neurônio, embora o próprio corpo celular represente a parte menor do volume total (e uma fração ainda menor da área de superfície total). Em neurônios multipolares,

em que a membrana plasmática do corpo celular integra informação sináptica, corpos celulares menores são mais facilmente excitados até seus limiares em comparação a corpos celulares maiores; isto é, há necessidade de menos atividade sináptica para disparar potenciais de ação em neurônios pequenos (que exibem elevada impedância de *input* em virtude de seu tamanho).

Núcleo

Em geral, o núcleo de um neurônio ocupa posição central, tem forma esférica ou ovoide e é relativamente eucromático, refletindo sua grande atividade sintética. Pequenos neurônios possuem núcleos bastante heterocromáticos. Neurônios em gânglios autonômicos possuem núcleos excêntricos. O tamanho do núcleo é proporcional ao neurônio. O núcleo tem aspecto relativamente grande num neurônio porque o citoplasma do corpo celular circunjacente representa apenas pequena fração do volume celular total.

Um nucléolo conspicuo está claramente no interior do núcleo. Em fêmeas de algumas espécies, a **cromatina sexual** (corpúsculo de Barr) pode estar presente nas vizinhanças do nucléolo (gatos, roedores) ou na membrana nuclear (primatas).

Citoplasma do corpo celular

Muitas proteínas são sintetizadas no citoplasma do corpo celular do neurônio, inclusive proteínas do citoesqueleto (p. ex., para neurofilamentos e microtúbulos), proteínas de membrana (p. ex., para canais iônicos e transporte ativo), proteínas enzimáticas (p. ex., para metabolismo da glicose e síntese de neurotransmissores) e peptídios secretórios (p. ex., neuromoduladores e neuro-hormônios).

O citoplasma do corpo celular de grandes neurônios (corados com corantes de anilina e examinados por microscopia óptica) exhibe aglomerados de uma **substância cromatofílica** (substância de Nissl), que representa agregados de retículo endoplasmático rugoso (RER), ribossomos livres e polirribossomos. A substância cromatofílica se estende até os troncos dos dendritos, mas está ausente no axônio e na **proeminência axonal**, uma região do corpo celular que se cora palidamente e onde tem origem o axônio. Em vez disso, a proeminência axonal contém neurofilamentos e microtúbulos agrupados. Em neurônios pequenos, a cromatofilia citoplasmática tem aspecto relativamente pálido e difuso.

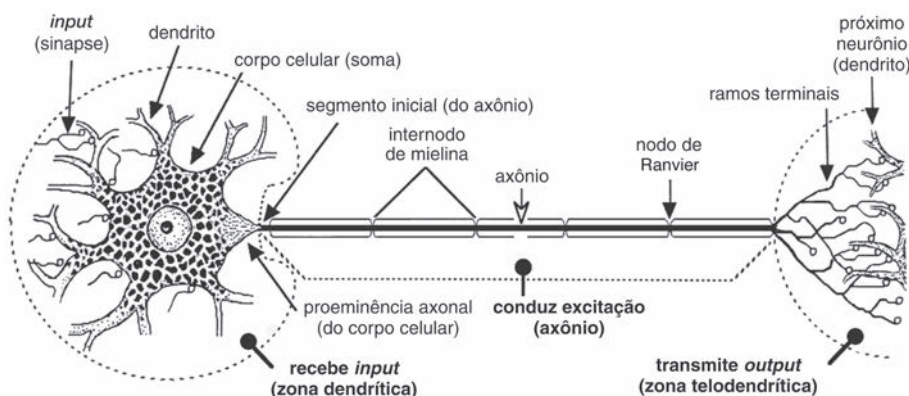


FIGURA 6.1 Ilustração esquemática de neurônio típico (multipolar), mostrando vários dendritos e um axônio emanando do corpo celular. As regiões funcionais incluem uma zona dendrítica (corpo celular e dendritos), que recebe o *input* sináptico; zona telodendrítica (terminais axonais), que faz contato sináptico com outros neurônios; e o axônio, que conduz a excitação entre as duas zonas. Esse axônio foi desenhado mielinizado. O isolamento de mielina é interrompido por nodos (hiatos). A mielina de cada internodo é formada por células gliais individuais (não mostrados nesta figura).

Quando um neurônio está lesionado (p. ex., pela transecção de seu axônio), o corpo celular fica tumefato, o núcleo se desvia até uma posição excêntrica e os ribossomos se dispersam, de modo que a substância cromatofílica desaparece do centro do corpo celular (**cromatólise**). Essa resposta, chamada **reação axonal** (Fig. 6.2), tem início dias após a lesão, podendo persistir por várias semanas. A reação é considerada como evidência patológica de lesão no tecido nervoso do SNC.

As organelas presentes no citoplasma do corpo celular do neurônio são: as mitocôndrias, que dão suporte às necessidades de energia da célula para os processos aeróbicos, e um complexo de Golgi conspicuo. **Vesículas secretórias** têm origem no complexo e são transportadas através do axônio até botões sinápticos (expansões do terminal axonal). Comumente, as vesículas secretórias contêm peptídios neuroativos que influenciam a excitabilidade ou o crescimento das células-alvo. No caso de certos neurônios hipotalâmicos, as vesículas secretórias possuem neuro-hormônios que são liberados nas proximidades dos vasos sanguíneos e por fim chegam à corrente sanguínea.

Vesículas sinápticas que contêm neurotransmissores estão concentradas em terminais axonais, onde se fundem com a membrana plasmática e liberam neurotransmissor numa fenda sináptica. Neurônios de longa existência podem acumular **grânulos de lipofusцина** no citoplasma como resíduo da atividade lisossômica.

Microtúbulos (25 nm de diâmetro) e **neurofilamentos** (10 nm de diâmetro) são estruturas numerosas no corpo celular. Os microtúbulos estão envolvidos no transporte rápido de organelas limitadas por membrana no interior do neurônio. Já os grupos de neurofilamentos, conhecidos como neurofibrilas, podem ser visualizados pela microscopia óptica.

Processos neuronais

O neurônio típico possui apenas um axônio e numerosos dendritos, que se originam como processos de seu corpo celular (Fig. 6.1). O axônio possui ramos terminais que fazem sinapses com dendritos e corpos celulares de outros neurônios, ou inervam músculo ou epitélio glandular. Cada tipo de processo neuronal exibe um papel funcional distinto no interior do neurônio. Assim, os processos apresentam diferentes populações de proteínas de membrana plasmática (canais, receptores, transportadores, bombas).

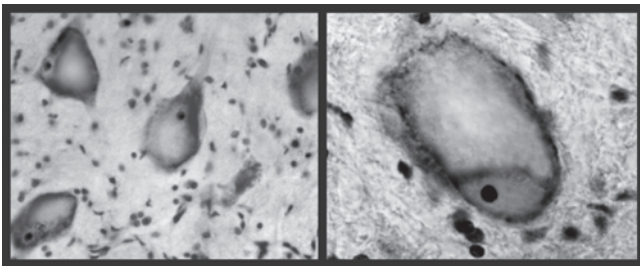


FIGURA 6.2 Duas micrografias ópticas em diferentes ampliações de corpos celulares cromatolíticos da medula espinal de um cão que teve nervos espinais transeccionados. Os corpos celulares estão tumefatos, os núcleos sofreram desvio para uma posição excêntrica e houve perda da substância cromatofílica, exceto por pequenas quantidades marginalmente acumuladas. Coloração de Nissl (à esquerda, $\times 200$; à direita, $\times 400$).

Dendritos

Dendritos são processos intensamente ramificados, projetados para receber numerosos contatos sinápticos de outros neurônios. Cada dendrito arboriforme emerge na forma de um tronco principal que se ramifica repetidamente em “gravetos” cada vez menores. O tronco tem um conteúdo de organelas similar àquele do corpo celular. Pequenos ramos dendríticos exibem de maneira predominante microtúbulos, reforçados por neurofilamentos, mitocôndrias e retículo endoplasmático liso (REL).

Os sítios sinápticos nos dendritos são diferenciados por uma faixa de citoplasma eletrondenso de espessura variável, que reveste uma região de **membrana pós-sináptica**, voltada para um **elemento pré-sináptico** ao longo de uma **fenda sináptica** (Fig. 6.3). O material denso representa proteínas (receptores, canais, enzimas, etc.) responsáveis pela atividade pós-sináptica.

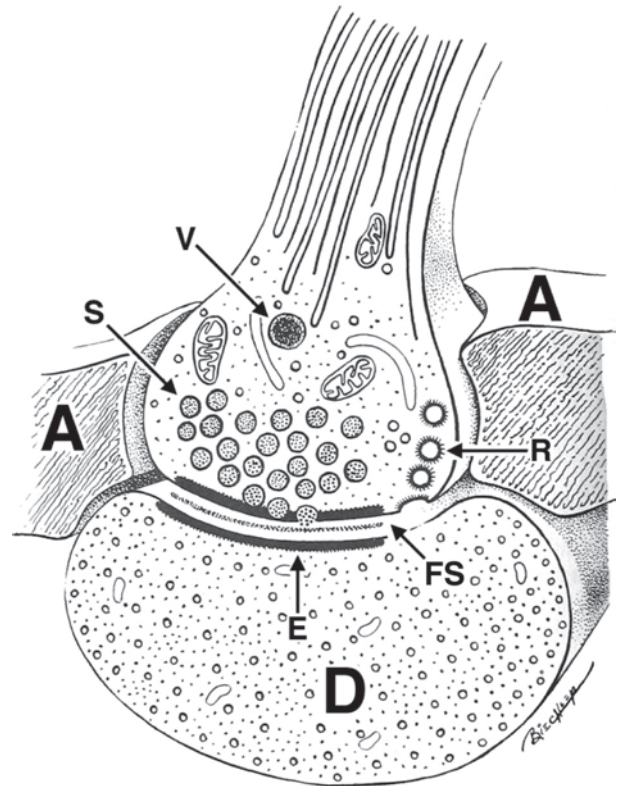


FIGURA 6.3 Ilustração esquemática de uma sinapse axodendrítica.

O bulbo terminal de um axônio está separado de um dendrito (D) por uma fenda sináptica (FS) que contém material glicoproteico. Processos astrocíticos (A) limitam bilateralmente a fenda sináptica. No interior do bulbo terminal, vesículas sinápticas (S) estão aglomeradas em torno de uma zona ativa na qual uma faixa elétron-densa reveste a membrana plasmática. Como consequência do influxo de Ca^{++} , vesículas sinápticas são capazes de abordar a membrana plasmática e liberar moléculas neurotransmissoras por exocitose. A membrana da vesícula é recoberta pela membrana plasmática e transportada na forma de vesículas revestidas (R) até o retículo endoplasmático liso (REL) para reciclagem. Também está ilustrada uma vesícula secretória grande e solitária, com centro denso (V) (que possivelmente contém um peptídeo ou substância monoamina neuroativa), juntamente com mitocôndrias, microtúbulos e neurofilamentos. A seção transversal do dendrito nos revela uma faixa elétron-densa (E) ao longo da membrana pós-sináptica. No dendrito, estão evidentes diversos microtúbulos, e neurofilamentos e alguns perfis de REL.

Muitos neurônios apresentam **espinhas dendríticas** (gêmulas), o parceiro pós-sináptico em muitas sinapses excitatórias. Uma espícula é um processo de curta expansão preso ao ramo dendrítico por uma haste estreita de maneira semelhante a um broto num galho (Fig. 6.4). Um **aparelho espinal**, que consiste em sacos membranosos em alternância com material denso, pode ser observado no interior da espícula. As espículas aumentam a área de superfície dendrítica, funcionando como limitadoras da disseminação da excitação pós-sináptica. Durante um século ou mais, as espículas dendríticas eram consideradas como estruturas estáticas, mas nos últimos 5 anos, pesquisas demonstraram que a estrutura da espícula é muito dinâmica. Imagens com lapso cronológico demonstram que espículas adultas podem mudar de forma em até 30% de seu comprimento ou largura em alguns segundos a minutos. Além disso, a estimulação de alta frequência induz à protrusão de novos processos dendríticos e também de bifurcação de espículas dentro de minutos. Esses dados sugerem que mudanças no número ou na forma dessas estruturas podem contribuir para a plasticidade sináptica, talvez por proporcionar um substrato estrutural duradouro para novas memórias codificadas.

Axônio

O **axônio** é um processo cilíndrico relativamente longo que tem origem na protuberância axonal do corpo celular, terminando nos ramos terminais e botões sinápticos, que serão descritos um pouco adiante. Embora o axônio tipicamente emergja do

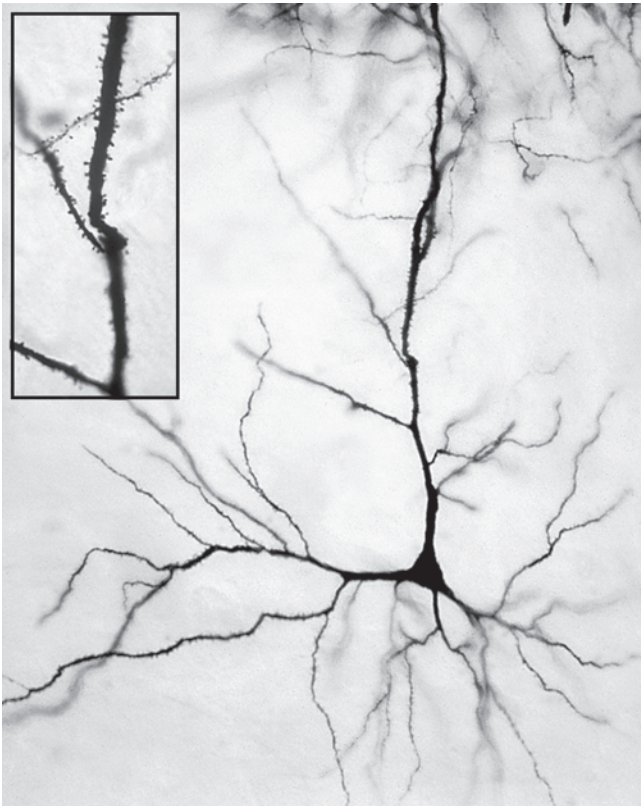


FIGURA 6.4 Neurônio piramidal do córtex cerebral (método de coloração pela prata, de Golgi). Esse neurônio multipolar possui um corpo celular piramidal, a partir do qual surgem dendritos apicais e basais. Um axônio solitário (não visível) deixa a superfície inferior do corpo celular. No detalhe, uma ampliação da metade do dendrito apical mostra espículas dendríticas.

corpo celular, em alguns neurônios encontrados em gânglios parassimpáticos ou no cérebro, o axônio se origina como um ramo de um dendrito. Os ramos axonais são esparsos, exceto em sua terminação. Quando ramos estão presentes ao longo do curso do axônio, emergem em ângulos retos (partindo dos nodos, no caso de axônios mielinizados), e são chamados **ramos colaterais**. O **axoplasma**, o citoplasma do axônio, contém microtúbulos, neurofilamentos, mitocôndrias e REL. Sem conter REL, o axoplasma não fica satisfatoriamente corado pela hematoxilina e eosina e nem por outros corantes histológicos de rotina.

O **segmento inicial** do axônio é um local situado imediatamente distal à protuberância axonal, onde normalmente têm origem os potenciais de ação. Esse segmento é mais estreito que o restante do axônio. No nível ultraestrutural, feixes de microtúbulos estão presentes, e o material eletrondenso fica evidente ao longo da superfície interna da membrana plasmática do segmento inicial. A densidade representa um acúmulo de proteína associada a canais e bombas iônicas. Acúmulos similares de proteína eletrondensa também são encontrados nos nodos de axônios mielinizados.

Um lento fluxo de citoplasma (1 mm/dia) e um lento transporte de elementos do citoesqueleto (10 mm/dia) avançam ao longo do axônio, desde a protuberância axonal até os ramos terminais (transporte anterógrado). Além disso, os axônios têm capacidade de transporte rápido (até 400 mm/dia) envolvendo o movimento (ligado a microtúbulo) de mitocôndrias e constituintes embalados em vesículas. Também há um mecanismo de transporte retrógrado que transporta com rapidez restos de organelas desde os ramos terminais de volta para os lisossomos no interior do corpo celular. Agentes virais (p.ex., vírus da raiva) e neurotoxinas (p.ex., toxina tetânica) também podem ser transportados até o corpo celular por essa via.

Axônios são capazes de condução regenerativa; isto é, conduzem um sinal excitatório até o final do axônio com a mesma magnitude que possuía quando o processo estava no segmento inicial. Grandes axônios conduzem mais rapidamente do que axônios pequenos, mas para que a velocidade de condução seja aumentada os grandes axônios são mielinizados (revestidos com uma bainha de mielina formada por células gliais). Axônios não mielinizados pequenos são revestidos por uma bainha de células gliais nos nervos periféricos, mas essa bainha inexistente no SNC.

A degeneração axonal pode ser causalmente ligada às deficiências fisiológicas e comportamentais documentadas, observadas em animais idosos. Tradicionalmente, o declínio na função de memória e a disfunção comportamental que acompanham o processo de envelhecimento normal em animais têm sido atribuídos à perda de neurônios em certas áreas do cérebro. Mas dados recentes demonstram que o envelhecimento não induz a uma perda importante de células no cérebro, mas acarreta a degeneração de axônios que inervam algumas estruturas do prosencéfalo.

Ramos terminais (telodendritos)

Os axônios terminam por uma ramificação sucessiva (Fig. 6.1). Os ramos terminais coletivos constituem a zona do axônio terminal (telodendrítica) de um neurônio. Cada ramo terminal termina numa expansão chamada **bulbo sináptico terminal** (botão sináptico). Ao longo dos ramos terminais não mielinizados, ocorrem sinapses em numerosas tumefações focais denominadas vari-

cosidades axonais (botões pré-terminais). O número de varicosidades axonais não é pouco significativo; um mesmo axônio de célula do hipocampo faz 50.000 sinapses ao longo de uma distância de apenas 200 mm. Tanto varicosidades sinápticas como botões sinápticos terminais são locais onde moléculas de neurotransmissor são embaladas e guardadas no interior de vesículas sinápticas.

A **vesícula sináptica** mais comum é esférica (40 a 50 nm de diâmetro) com um núcleo eletrôn-lucente (agranular) (Figs. 6.3 e 6.5). Essas vesículas podem conter qualquer um entre diversos neurotransmissores. Vesículas sinápticas eletrôn-lucentes que se apresentam com aspecto achatado quando expostas a soluções de alta osmolaridade estão associadas com sinapses inibitórias. Alguns neurônios exibem vesículas esféricas (40 a 60 nm de diâmetro) com um núcleo eletrondenso (granular). As vesículas sinápticas eletrondensas comumente contêm moléculas de dopamina ou noradrenalina.

Proteínas de vesícula sináptica são sintetizadas no corpo celular e rapidamente transportadas para o REL axonal terminal, onde suplementam a produção local de vesículas sinápticas a partir de membrana vesicular reciclada. Proteínas transportadoras existentes na membrana da vesícula “carregam” vesículas sinápticas recém-formadas com moléculas de neurotransmissor que também foram recicladas. Ligadas por filamentos de actina do citoesqueleto, as vesículas sinápticas são reunidas para uma reserva imediata para “atracação” à membrana plasmática e exocitose durante a atividade sináptica (Fig. 6.3). Além das vesículas sinápticas, ramos terminais podem conter **vesículas secretórias** que armazenam peptídios neuroativos (já foram identificadas muitas dúzias). Peptídios são encontrados em vesículas eletrondensas esféricas relativamente grandes (100 a 200 nm de diâmetro). As vesículas secretórias são sintetizadas no corpo celular e transportadas para botões sinápticos pré-terminais e terminais a fim de armazenamento e liberação. Em geral, os peptídios funcionam como neuromoduladores (agentes que ampliam os efeitos do neurotransmissor). Vesículas secretórias de certos neurônios hi-

potalâmicos contêm hormônios peptídicos (p. ex., vasopressina e ocitocina são armazenadas e liberadas na neuro-hipófise).

Brotamentos de novos ramos terminais e degenerações dos ramos existentes em resposta a mudanças ambientais constituem importante mecanismo de plasticidade neuronal, possibilitando o desenvolvimento neural e, subsequentemente, modificação e aprendizado comportamentais.

Classificação

Os neurônios são anatomicamente classificados como unipolares, bipolares ou multipolares, de acordo com o número de processos emanados do corpo celular (Fig. 6.6).

Num neurônio **unipolar**, o corpo celular emite um axônio solitário que logo se bifurca em ramos central e periférico. Este termina em receptores que são sensíveis à energia ambiental. O ramo central transporta a excitação ambientalmente induzida até o SNC. Corpos celulares unipolares são encontrados em gânglios sensitivos localizados em raízes dos nervos cranianos e espinhais. Com frequência, os neurônios unipolares dos mamíferos são chamados de pseudounipolares, porque têm origem como células bipolares e se transformam em unipolares apenas durante o desenvolvimento. A geometria singular dos neurônios sensitivos unipolares pode levar à geração de descarga espontânea nos corpos celulares, desfazendo potencialmente a fidelidade da sinalização aferente em animais normais. Mais importante ainda, depois de uma lesão nervosa, a descarga que se origina ectopicamente no interior de células ganglionares espinhais fica muito aumentada, sendo importante fator contributivo para as disestesias neuropáticas e para a dor crônica.

Num neurônio **bipolar**, dois processos emanam do corpo celular, que está situado no interior do axônio (neurônios aferentes vestibulococleares; células bipolares da retina) ou na junção do axônio e de um dendrito solitário (neurônios aferentes olfatórios). Como os neurônios unipolares, os bipolares são neurônios aferentes que transportam informação sensitiva ao SNC.

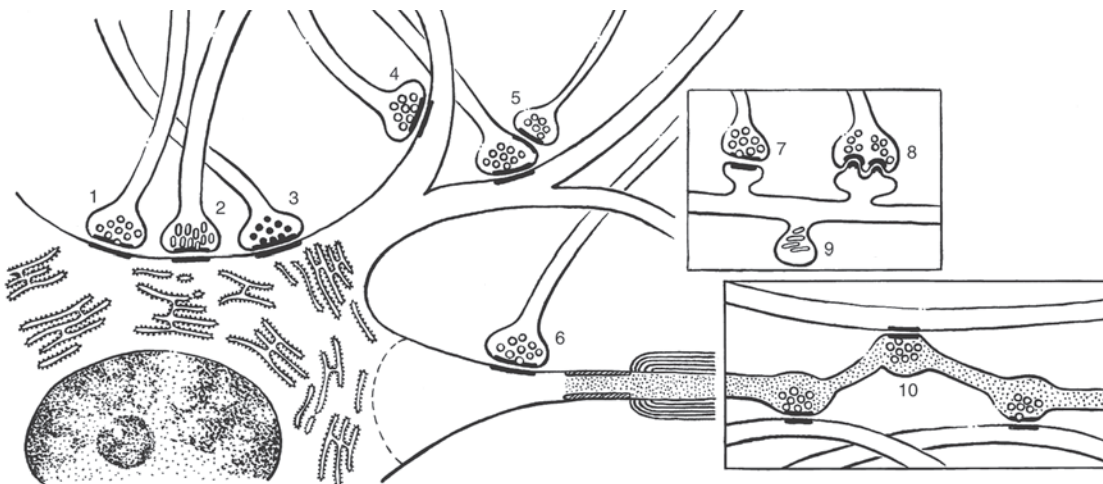


FIGURA 6.5 Ilustrações esquemáticas de tipos de sinapses no sistema nervoso central. **1.** Sinapse axossomática com vesículas sinápticas esféricas elétron-lucentes. **2.** Sinapse axossomática com vesículas sinápticas achatadas (um artefato associado com sinapses inibitórias). **3.** Sinapse axossomática com vesículas sinápticas elétron-densas. **4.** Sinapse axodendrítica. **5.** Sinapse axoaxônica em que um bulbo terminal faz sinapse com outro (em associação com inibição pré-sináptica). **6.** Sinapse numa protuberância axonal, próxima ao segmento inicial do axônio. **7.** Sinapse axodendrítica em uma espícula dendrítica. **8.** Sinapse relativamente elaborada numa espícula dendrítica. **9.** Espícula dendrítica exibindo um aparelho espinhal (retículo endoplasmático liso mais material elétron-denso). **10.** Três varicosidades axonais fazendo sinapses (*en passant*).

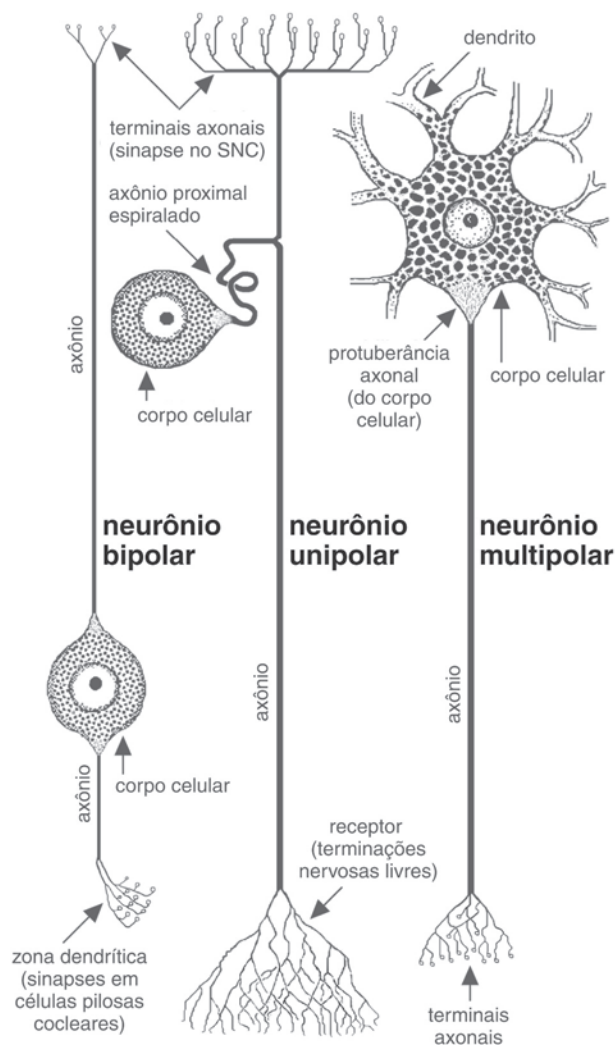


FIGURA 6.6 Ilustração esquemática de um neurônio bipolar (à esquerda), um neurônio unipolar (ao centro) e um neurônio multipolar (à direita). No aspecto anatômico, os neurônios são classificados de acordo com o número de processos que emanam do corpo celular. Os neurônios unipolares e bipolares são sensitivos. A maioria dos neurônios são multipolares; contudo, suas formas variam consideravelmente. O citoplasma dos corpos celulares exibe aglomerados de substância cromatofílica (substância de Nissl).

Num neurônio **multipolar**, o corpo celular dá origem a inúmeros ramos, dendritos e apenas um axônio. Praticamente todos os bilhões de neurônios que formam o SNC são multipolares, do mesmo modo que os neurônios contidos em gânglios autonômicos do SNP.

Regiões de um neurônio

Um neurônio típico fica excitado em sua região de *input* (i. e., de recebimento da informação), conduz a excitação até sua região de *output* (i. e., de transmissão da informação), e transmite a excitação por meio de secreção química nas sinapses (Fig. 6.1). Recepção, condução e transmissão da excitação dependem de canais iônicos e características celulares funcionalmente diferentes. Assim, individualmente um neurônio exibe regiões distintas: (a) uma região de *input* ou **zona dendrítica**, onde a excitação é inicialmente recebida; (b) uma região de *output* ou **zona telodendrítica (terminal axo-**

nal), onde a excitação é transmitida para outras células; (c) um **axônio**, que conduz a excitação entre as zonas dendrítica e terminal axonal; e (d) um **corpo celular**, que tem a tarefa de nutrir a célula.

Num neurônio multipolar típico (Fig. 6.1), a zona dendrítica receptora exibe uma grande área de superfície que engloba o corpo celular e dendritos intensamente ramificados. Um axônio cilíndrico e alongado tem origem no corpo celular. A zona do terminal axonal é uma região altamente ramificada, localizada na extremidade distal do axônio. Os ramos terminais apresentam expansões localizadas (botões ou bulbos) em que moléculas de neurotransmissor são armazenadas, e liberadas nas sinapses.

No caso de um neurônio aferente unipolar, o corpo celular está situado ao longo do axônio e a zona dendrítica consiste em receptores que mudam a energia do ambiente em excitação neural. Zonas dendríticas de neurônios aferentes bipolares podem envolver receptores (de olfação) ou contato sináptico com células receptoras (na retina e no ouvido interno). A partir das zonas dendríticas, a excitação é transportada ao longo do axônio até ramos terminais no SNC.

A composição proteica da membrana plasmática é necessariamente diferente em cada região funcional de um neurônio. Exemplificando, a membrana da zona dendrítica possui receptores para proteína reativa a ligante que abrem canais iônicos, seja diretamente, seja através de segundos mensageiros. Aqui, o termo “receptor” se refere à proteína de membrana que interage com sinais fisiológicos extracelulares e converte esses sinais em efeitos intracelulares. A membrana axonal possui canais de Na^+ dependentes de voltagem que possibilitam a reversão da polaridade da membrana e a condução regenerativa. A membrana de ramos terminais e dos botões sinápticos possui canais de Ca^{++} dependentes de voltagem (Ca^{++} está envolvido na liberação de moléculas de neurotransmissor) e receptores associados à membrana para recaptação do neurotransmissor liberado.

Comunicação neuronal

Os neurônios se comunicam entre si, com células gliais e com os músculos e glândulas inervados pelos neurônios. As alterações na excitação comunicada de um neurônio para outro (circuitos neurais) constituem a base do funcionamento do sistema nervoso.

Entre os bilhões de neurônios formadores do sistema nervoso, o principal modo de comunicação é a liberação localizada de moléculas de neurotransmissor em sinapses químicas inter-neuronais. Arranjos sinápticos químicos também podem ser observados entre neurônios aferentes e os músculos e glândulas inervados por essas células (ver seção Tecido nervoso periférico). Alguns neurônios se comunicam através de junções de hiato (sinapses eletrônicas), especialmente em invertebrados e peixes. Em mamíferos, a comunicação através da junção de hiato é comum entre neuroblastos durante o desenvolvimento embrionário, mas é relativamente rara entre neurônios maduros. Outros neurônios se comunicam mediante a produção de um gás que atravessa livremente as membranas neuronais (p. ex., os gases óxido nítrico e monóxido de carbono vêm sendo cada vez mais considerados como neurotransmissores importantes; NO e CO transmitem sinais entre neurônios ao se ligarem a uma alíquota heme no sítio ativo da guanilil ciclase solúvel, levando a um aumento da molécula segundo mensageiro intracelular, 5'-monofosfato cíclico de guanosina [cGMP]).

Sinapses químicas interneuronais

Uma **sinapse química interneuronal** é um local de especialização morfológica onde um neurônio influencia a excitabilidade de outro ao liberar moléculas de neurotransmissor de vesículas sinápticas. Grande parte dos **neurotransmissores** é constituída por aminas biogênicas (p. ex., glutamato, glicina, dopamina, noradrenalina, serotonina, acetilcolina etc.). Em geral, cada neurotransmissor pode interagir com diversos receptores de membrana.

Receptor é um local, numa proteína de membrana, ao qual se liga brevemente um neurotransmissor. A proteína receptora pode ser um canal que passa por reconfiguração para permitir o trânsito de íons seletivos, ou o receptor pode estar acoplado a uma cascata da proteína G que abre canais iônicos direta ou indiretamente, mediante a ativação de segundos mensageiros (como o monofosfato cíclico de adenosina [cAMP]). Segundos mensageiros proporcionam um meio de amplificar as finalidades e o impacto de um sinal de neurotransmissor, além de prolongar seu tempo de ação. Autorreceptores (receptores na membrana plasmática pré-sináptica que influenciam a síntese e liberação de neurotransmissores) e neuromoduladores (peptídios liberados das vesículas secretórias) atuam tipicamente através de segundos mensageiros.

Receptores de membrana ionotrópicos representam uma grande classe de receptores de neurotransmissores em que a proteína receptora é parte de um complexo canal iônico-proteína receptora. Quando ativado, o complexo abre ou fecha o canal iônico, resultando numa mudança na permeabilidade de membrana. **Receptores metabotrópicos** representam a outra grande classe de receptores de neurotransmissores em que a proteína receptora atua através de outra proteína, como uma proteína G, para ativar ou inibir enzimas e possivelmente abrir, fechar ou modificar canais iônicos, e por fim levar a uma mudança na função celular.

Com base no canal iônico ou na proteína G à qual o receptor está acoplado, o receptor pode ser excitatório ou inibitório. Assim, é a natureza do tipo de receptor, e não o próprio neurotransmissor, que determina a função de uma sinapse (p. ex., excitatória ou inibitória, de ação breve ou prolongada etc.). Apesar disso, alguns neurotransmissores (p. ex., glutamato) estão associados com sinapses excitatórias, enquanto outros (p. ex., glicina) estão associados com sinapses inibitórias. É importante observar que os receptores de glutamato são os receptores de neurotransmissores excitatórios mais prevalentes no cérebro e promovem mediação de quase todas as comunicações excitatórias entre neurônios do SNC. Assim, talvez não deva surpreender que convulsões epilêpticas sejam um problema de superativação dos neurônios cerebrais que são ativados principalmente por sinapses de glutamato.

A maioria das sinapses entre neurônios envolvem botões sinápticos terminais de um neurônio que contacta a região de *input* de outro neurônio e forma sinapses axodendríticas ou axossomáticas (Fig. 6.5). No entanto, entre os trilhões de sinapses no sistema nervoso, já foram observadas todas as combinações sinápticas, inclusive sinapses axoaxonais, dendrodendríticas, dendrossomáticas, somatodendríticas e somatossomáticas.

A região de *input* de um neurônio multipolar típico recebe milhares de contatos sinápticos. Efeitos sinápticos excitatórios e inibitórios são coletivamente somados e integrados no corpo celular do neurônio-alvo, de modo que o potencial de membrana do corpo celular registra continuamente o efeito final do *input* sináptico total para o neurônio. Por sua vez, o corpo celular afeta

o potencial de membrana no segmento inicial próximo do axônio. Em qualquer momento, o *input* sináptico coletivo até um neurônio será suficiente para disparar um potencial de ação no segmento inicial do axônio ou será insuficiente para fazê-lo.

A influência exercida por um neurônio sobre outro depende do número de contatos sinápticos que faz com o neurônio-alvo e da localização das sinapses. Sinapses próximas ao segmento inicial terão influência muito maior no disparo de um potencial de ação em comparação a sinapses em dendritos distais.

Ultraestrutura e função da sinapse

No nível ultraestrutural, uma sinapse química interneuronal pode ser identificada pela justaposição de um elemento pré-sináptico, uma fenda sináptica e uma membrana pós-sináptica (Fig. 6.3). O **elemento pré-sináptico** contém numerosas vesículas sinápticas agrupadas em torno de uma zona ativa indicada por densidade eletrônica (acúmulo de proteína) imediatamente interna à membrana plasmática. A **fenda sináptica** (no SNC, aproximadamente a mesma largura do espaço intercelular geral, 20 a 30 nm) contém uma proteína que mantém juntas as membranas pré-sináptica e pós-sináptica. A **membrana somato-dendrítica pós-sináptica** contém muitos tipos de receptores proteicos que se acumulam, formando microdomínios funcionais opostos aos botões do terminal pré-sináptico que liberam neurotransmissores. Esses domínios estão associados com densidades pós-sinápticas que, ao microscópio eletrônico, assumem um aspecto de material eletrondenso voltado para a zona ativa pré-sináptica. A **densidade pós-sináptica**, que é composta de proteínas adesivas, como os complexos caderina-catenina, proteínas receptoras, proteínas estruturais subsinápticas e componentes associados do citoesqueleto celular, está envolvida na estabilização e tráfego de receptores e na transdução de sinais.

Quando um potencial de ação chega ao final de um axônio, despolariza passivamente o elemento pré-sináptico (p. ex., botão sináptico terminal). Canais sensíveis à voltagem na membrana pré-sináptica se abrem para permitir o influxo de Ca^{++} . A elevação do Ca^{++} citoplasmático ativa enzimas que fosforilam as proteínas de vesícula sináptica responsáveis pela ligação reversível das vesículas aos filamentos de actina no citoesqueleto e pela fusão das vesículas com a membrana plasmática. Esses eventos mobilizam as vesículas sinápticas, permitindo que essas estruturas “aportem” na membrana plasmática e liberem alguns milhares de moléculas de neurotransmissor por exocitose. As moléculas se difundem pela fenda sináptica e se ligam a vários receptores e transportadores.

Sinapses são estruturas muito dinâmicas, e há movimento constante de receptores para dentro e para fora das membranas sinápticas. Dados recentemente publicados demonstraram que o ganho/perda rápida de receptores de neurotransmissores de locais sinápticos são responsáveis pela endocitose e pela exocitose, e também pela difusão lateral no plano da membrana. Esses eventos são interdependentes e regulados pela atividade neuronal e por interações com proteínas estruturais. Assim, sabe-se que a elevação dependente de atividade na concentração do cálcio intracelular pós-sináptico dispara uma rápida imobilização dos receptores e acúmulo local na superfície neuronal. O movimento dos receptores de neurotransmissores para dentro e para fora da membrana sináptica é um dos mecanismos fundamentais para a rápida mudança do número de receptores funcionais durante a plasticidade sináptica.

A atividade sináptica cessa quando moléculas de neurotransmissor são removidas da fenda sináptica (ou degradadas, no caso da acetilcolina). Moléculas são ativamente transportadas no interior celular por transportadores (bombas de proteína) localizados na membrana pré-sináptica ou nas membranas de células gliais adjacentes. Assim, as membranas de neurotransmissores são recicladas, para que fique minimizada a necessidade de síntese no citoplasma pré-sináptico. Do mesmo modo, também ocorre reciclagem da membrana da vesícula sináptica. A membrana da vesícula é extraída da membrana plasmática pré-sináptica e transportada (na forma de vesículas revestidas) até o REL no citoplasma pré-sináptico (Fig. 6.3).

NEURÓGLIA

A neuróglia (gliócitos) representa mais de 90% das células que compõem o sistema nervoso. Estudos recentemente publicados demonstraram que a glia não é apenas a estrutura de suporte na qual estão incrustados os neurônios. Embora a biologia das células gliais ainda não tenha sido devidamente esclarecida, ficou claro que as interações glial-neuronais e glial-gliais são essenciais para muitas das funções críticas que ocorrem no sistema nervoso. Neurônios se comunicam com células gliais pela liberação de ATP em sinapses e dos axônios durante a condução. As células gliais exercem papéis vitais no desenvolvimento, atividade e plasticidade neuronais, bem como na recuperação dos neurônios de lesões.

A neuróglia é dotada de uma rica variedade de canais iônicos, receptores de neurotransmissores e mecanismos de transporte que capacitam os gliócitos a responder a muitos dos mesmos sinais que atuam nos neurônios e também permitem que modulem a resposta neuronal. Paralelamente ao fluxo seriado de informações ao longo das cadeias de neurônios a glia se comunica com outras células gliais por meio de ondas intracelulares de cálcio e através da difusão intercelular de mensageiros químicos. Ao liberarem neurotransmissores e outras moléculas sinalizadoras extracelulares, a glia pode afetar a excitabilidade neuronal e a transmissão sináptica e, talvez, coordenar a atividade através das redes de neurônios. Além disso, a glia secreta citocinas, fatores de crescimento e outros fatores tróficos que governam a sobrevivência a longo e curto prazo dos neurônios, e também a elaboração e retração de conexões sinápticas.

Desde uma perspectiva histológica, as células neurogliais são relativamente pequenas. Com corantes histológicos de rotina, ficam evidenciados apenas seus núcleos e corpos celulares e, assim, em seções histológicas essas estruturas são diferenciadas principalmente pelo tamanho e forma de seus corpos celulares e pelo tamanho e padrão cromatínico dos seus núcleos. Mas o uso de corantes imunocitoquímicos modernos para marcadores celulares de superfície ou internos específicos permite a identificação definitiva de células gliais em seções do cérebro. Deve ser observado que, ao contrário dos neurônios maduros, as células gliais permanecem capazes de mitose; assim, podem dar origem a tumores do sistema nervoso.

Exceto para as células microgliais, que migram até o SNC a partir do mesoderma, os gliócitos do SNC são derivados das células ectodérmicas que formam o tubo neural embrionário. Neurolemócitos do SNP são derivados da crista neural embrionária (como também os neurônios que têm seus corpos celulares em gânglios).

Gliócitos do sistema nervoso central (SNC)

Os gliócitos do SNC são: astrócitos, oligodendrócitos, microglia e células ependimárias.

Astrócitos

Com corantes de rotina, os astrócitos são identificados por seus núcleos ovóides e pálidos, que são os maiores entre os núcleos da glia. Quando coradas por corantes de prata, essas células exibem numerosos processos que contêm fibras gliais. Na substância branca, os processos são longos, esguios e moderadamente ramificados; na substância cinzenta, os processos são mais curtos e intensamente ramificados. Assim, diz-se que a substância branca contém **astrócitos fibrosos**, enquanto a substância cinzenta contém **astrócitos protoplasmáticos** (Fig. 6.7).

Ao microscópio eletrônico, os astrócitos exibem feixes compactados de filamentos intermediários (8 nm de diâmetro) e citoplasma pálido. Os **filamentos gliais**, que são compostos de proteína ácida fibrilar glial (GFAP), são exclusivos para os astrócitos, formando as **fibrilas gliais** observadas também ao microscópio óptico. Os filamentos são mais densos nos astrócitos fibrosos, em comparação com os astrócitos protoplasmáticos.

Astrócitos adjacentes são unidos por junções de hialo. Em resposta a um estímulo local, uma onda excitatória expansível altamente concentrada de Ca^{++} citoplasmático pode se alastrar para o exterior, de uma célula para outra, através das junções de hialo. Os astrócitos adjacentes também estão interligados por pequenas junções aderentes (desmossomos pontuais) em forma de botão.

Os processos astrocíticos terminam em expansões denominadas **pés terminais**. Coleções de pés terminais formam uma **membrana glia-limitante** à qual está aderida a pia-máter na superfície do SNC. Os pés terminais são conspícuos na camada glial subependimária e formam septos na medula espinal. Eles revestem vasos no interior do cérebro e medula espinal; acredita-se que essas formações sejam responsáveis pela indução da formação de junções estreitas entre células endoteliais capilares (uma base para a barreira hematoencefálica, que será descrita mais detalhadamente na página 115).

Os astrócitos proporcionam sustentação estrutural por meio de suas fibrilas gliais; mas, além disso, essas células desempenham papel essencial em diversos aspectos do funcionamento do cérebro. Ao armazenarem glicogênio e liberarem glicose, os astrócitos representam uma fonte de reserva de energia. As membranas plasmáticas dos astrócitos possuem bombas iônicas que regulam K^+ ao longo de todo o estreito espaço extracelular do SNC. Processos astrocíticos isolam sinapses e liberam substâncias que modulam a sensibilidade sináptica. Os astrócitos também podem captar moléculas de neurotransmissores da fenda sináptica e interromper uma atividade sináptica em andamento.

Dados recentes revelaram que a atividade dos astrócitos é provavelmente determinada pela atividade neuronal, e que essas células têm a capacidade de sinalização — não apenas entre si, mas também em retorno aos neurônios. Além disso, uma vez que os astrócitos podem “perceber” a atividade sináptica, acredita-se que sejam intermediários essenciais entre neurônios e a microcirculação cerebral. Nesse tocante, o aumento da atividade sináptica dispara ondas de cálcio nos astrócitos, fazendo que seus pés terminais

liberem substâncias causadoras de vasodilatação local. Assim, os astrócitos podem ter, como ação, um acoplamento com a atividade cerebral, não apenas com relação às demandas de energia, mas também às necessidades de fluxo sanguíneo.

Finalmente, ao que parece, os astrócitos têm uma função imune; podem apresentar antígenos aos linfócitos T e podem secretar ampla variedade de quimiocinas e citocinas, permitindo que essas moléculas influenciem a resposta dos linfócitos T *helpers* e as funções efetoras de monócitos/micróglia. É importante notar que a reação dos astrócitos logo após a um trauma cerebral, ou em certos estados patológicos, caracteriza-se pela proliferação e hipertrofia dessas células, alongamento dos processos astrocíticos, suprarregulação de diversos filamentos intermediários e, em casos de trauma ou patologia grave, formação de uma cicatriz glial densa. Esse processo é conhecido como astrogliose, e a cicatriz glial é formada pelos processos hipertrofiados dos astrócitos reativos que ocupam o espaço resultante da perda de mielina e de neurônios.

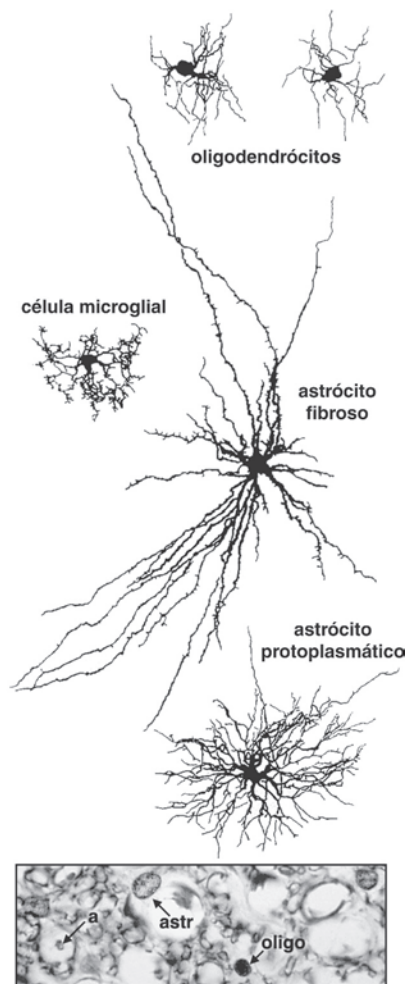


FIGURA 6.7 Gliócitos do sistema nervoso central estão desenhados conforme foram visualizados após a aplicação do método de coloração de prata, de Golgi, no córtex cerebral de macaco ($\times 700$). O detalhe na parte inferior da figura mostra um núcleo de astrócito (astr) e um núcleo de oligodendrócito (oligo) como são visualizados na substância branca corada com azul Luxol e hematoxilina. Podemos observar um axônio (a) circundado por um vacúolo na mielina e na neuroqueratina. (Adaptada de Weiss L. *Cell and Tissue Biology. A Textbook of Histology*. 6. ed. Baltimore: Urban & Schwarzenberg, Inc., 1988.)

Oligodendrócitos

Oligodendrócitos têm um número relativamente pequeno de ramos (Fig. 6.7). Nos corantes de rotina, essas células são reconhecidas por seus núcleos pequenos, esféricos e densamente corados. No nível ultraestrutural, o citoplasma do oligodendrócito é elétron-denso e rico em microtúbulos e organelas, especialmente REL e mitocôndrias. Os oligodendrócitos não possuem junções de hiato.

Na substância cinzenta, eles funcionam como satélites perineuronais. Novos dados indicam que oligodendrócitos funcionam como fornecedores de fatores de crescimento. Essas células sintetizam fatores de crescimento e propiciam sinais tróficos para os neurônios próximos. Ao que parece, os oligodendrócitos também são bastante sensíveis a neurotraumas.

Na substância branca, os oligodendrócitos formam **bainhas de mielina** em torno dos axônios, acelerando a propagação do potencial de ação no SNC. O tráfego intracelular dos constituintes de membrana desempenha papel essencial na biogênese e manutenção da mielina. As proteínas e lipídios necessários são transportados de seus locais de síntese até a mielina através de vesículas carreadoras intracelulares transportadas ao longo de elementos do citoesqueleto.

Micróglia

Micróglia são células de origem mesodérmica que invadem o SNC quando o sistema é embriologicamente vascularizado. Essas células são esparsas e de difícil localização no tecido normal. Em colorações de rotina, a micróglia é identificada por meio de seus núcleos cromofílicos pequenos e alongados. Com a impregnação com prata, essas células são visualizadas como células pequenas e alongadas com processos polares (Fig. 6.7). Em condições fisiológicas, a micróglia sintetiza e libera fatores tróficos; mas em resposta a uma lesão ao SNC, a micróglia reage, prolifera e expressa propriedades protetoras ou, em algumas situações, citotóxicas. Frequentemente a ativação da micróglia precede reações de qualquer outro tipo celular no cérebro e, uma vez ativada, suas células se transformam em macrófagos com propriedades de apresentação de antígeno e de fagocitose. A micróglia reativa secreta citocinas, inclusive fator de necrose tumoral e IL-1 β , que podem afetar a transmissão sináptica e exercem efeitos tróficos nos neurônios. Foi constatado que a micróglia desempenha papéis cruciais em doenças importantes, como infecções virais, autoimunidade e transtornos neurodegenerativos.

Além da micróglia, outros tipos celulares também respondem à lesão ao SNC. Macrófagos hematógenos podem invadir o SNC. Também é possível que os perícitos, células associadas aos capilares do SNC e que, segundo se acredita, têm propriedades contráteis, sejam fagocíticos. Embora ainda não tenha sido completamente esclarecido o papel funcional da cicatrização glial, foi sugerido que essa seria uma tentativa do SNC em restaurar a homeostase por meio do isolamento da região lesionada.

Células endimárias

As células endimárias formam um epitélio que reveste cavidades ventriculares no interior do cérebro e o canal central da medula espinal. Tipicamente, as células são cuboides ou colunares, apresentando numerosos cílios com motilidade em suas superfícies apicais (Fig. 6.8). As células endimárias estão ligadas por zônulas aderentes e junções de hiato nas proximidades de

suas bordas luminais. No cérebro adulto, o epêndima maduro não é meramente um revestimento inerte; ao contrário, pode regular o transporte de íons, pequenas moléculas e água entre o líquido cerebrospinal e o neurópilo. O epêndima funciona como barreira importante que protege o tecido neural contra substâncias potencialmente nocivas por mecanismos ainda não entendidos por completo. As células endimárias possuem capacidade de regeneração apenas limitada; assim, em geral não fazem proliferação mitótica. A laceração do epitélio provoca descontinuidades que terminam ocupadas por processos de astrócitos subventriculares.

Células endimárias modificadas específicas, chamadas **epitélio do plexo coroide**, revestem as superfícies das vilosidades do plexo coroide e produzem líquido cerebrospinal por um mecanismo que envolve a secreção ativa de Na^+ . Células endimárias modificadas também estão presentes em certos locais (órgãos circunventriculares) no interior dos ventrículos cerebrais. Em ambos os casos, as células endimárias modificadas são cubóides e possuem microvilosidades em vez de cílios que se estendem até o líquido cerebrospinal. Células adjacentes estão ligadas por junções relativamente impermeáveis (zônulas de oclusão), estabelecendo uma barreira endimária localizada em associação com uma barreira hematoencefálica localmente reduzida por causa da presença de capilares fenestrados.

Tanícitos são células endimárias modificadas encontradas na parede hipotalâmica do terceiro ventrículo. A borda luminal de um tanícito apresenta microvilosidades; a borda basal exibe um processo alongado que faz contato com capilares e neurônios. Acredita-se que os tanícitos orientem os axônios hipotalâmicos e que estejam envolvidos nos mecanismos de transporte entre o ventrículo e os vasos sanguíneos do sistema porta hipotalâmico-hipofisário. Assim, os tanícitos podem influenciar a liberação de hormônios hipotalâmicos.

Em certos locais, processos neuronais se estendem entre as células endimárias para fazer contato com o líquido cefalorraquidiano. Presume-se que os processos, que terminam em bul-

bos com estereocílios, tenham função de recepção. Do mesmo modo, neurônios que contêm vesículas secretórias podem ser encontrados entre células endimárias; acredita-se que essas células liberem catecolaminas.

Gliócitos do sistema nervoso periférico (SNP)

Os gliócitos do SNP são gliócitos ganglionares e neurolemócitos (células de Schwann).

Gliócitos ganglionares

Gliócitos ganglionares (células satélites) encapsulam corpos celulares de neurônios no SNP. Nos gânglios dos nervos cranianos e nos gânglios espinais (sensitivos) ocorre a formação de uma cápsula leve em torno de cada corpo celular neuronal (Fig. 6.9). Em gânglios autonômicos (Fig. 6.10), as cápsulas formadas pelos gliócitos ganglionares são incompletas, podendo envolver mais de um corpo celular pós-ganglionar. Fora do corpo celular, os gliócitos ganglionares são substituídos por neurolemócitos que revestem com uma bainha ou mielinizam axônios.

Neurolemócitos

Neurolemócitos (células de Schwann) são gliócitos do SNP que revestem com uma bainha e mielinizam axônios. Os neurolemócitos propiciam um ambiente imediato protegido para os neurônios do SNP e são vitais para o funcionamento e sobrevi-

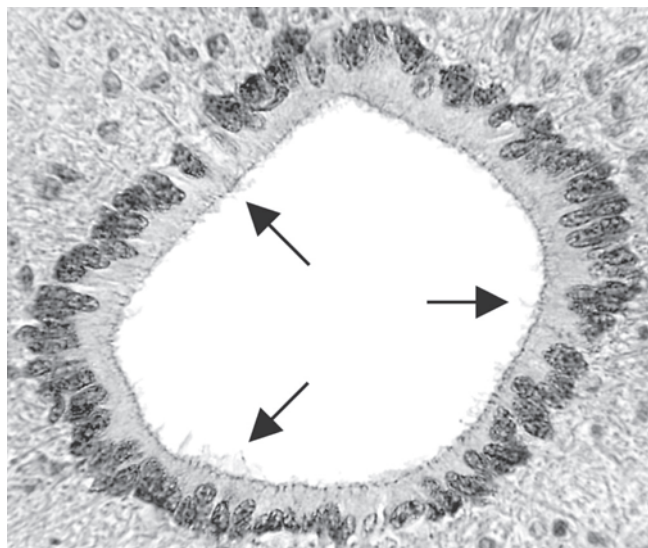


FIGURA 6.8 Células endimárias (epitélio colunar simples) revestem o canal central de uma medula espinhal canina. São evidentes os cílios com motilidade que se projetam para o lúmen do canal central (setas). Corante hematoxilina e eosina.

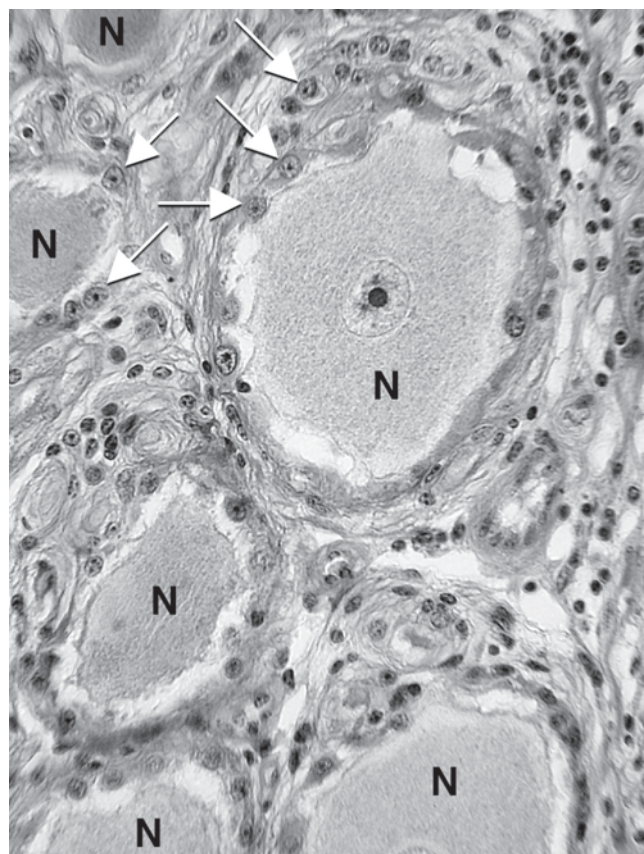


FIGURA 6.9 Gânglio espinhal canino. Corpos celulares neuronais unipolares (N) estão circundados por gliócitos ganglionares (células-satélites) (setas) no interior do gânglio. Corante triplíce.

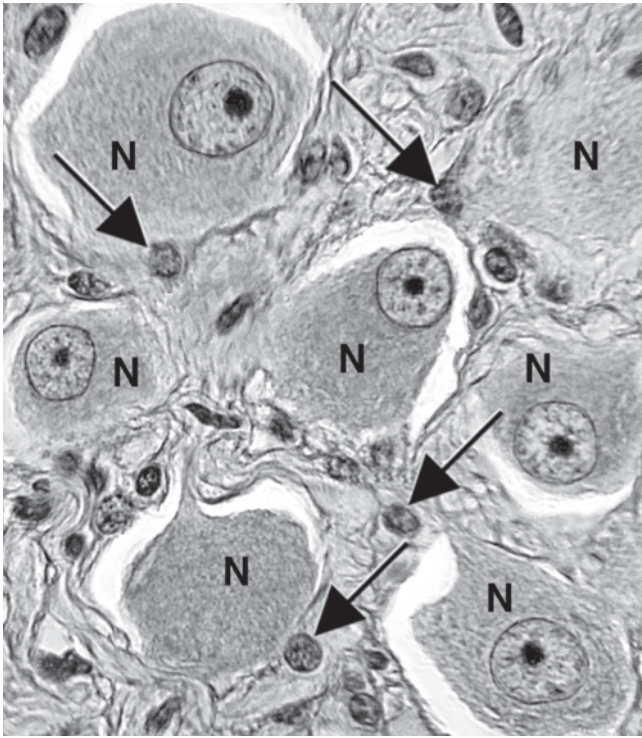


FIGURA 6.10 Gânglio autonômico canino. Corpos celulares (N) de neurônios pós-ganglionares são multipolares e têm seus núcleos posicionados excêntricamente. Os gliócitos ganglionares (células-satélites) (setas) formam uma cápsula incompleta em torno dos corpos celulares neuronais individuais. Corante tríplice.

vência axonais. Cada neurolemócito está circundado por uma lâmina basal. Os neurolemócitos podem proliferar e se transformar em células fagocíticas no caso de uma lesão nervosa.

Todos os axônios no SNP contêm uma bainha ou são mielinizados ao longo de toda a sua extensão por neurolemócitos (exceto para os ramos mais terminais em alguns casos). Considerando que um neurolemócito individual mede menos de 1 mm de comprimento, há necessidade de uma série em tandem de muitos neurolemócitos para que um axônio longo fique totalmente envolvido.

No caso de axônios pequenos, um neurolemócito isolado forma simultaneamente uma bainha em torno de vários axônios, e os axônios (fibras nervosas) são considerados **não mielinizados** (Fig. 6.11). Cada axônio se situa num sulco, protegido por um par de processos do neurolemócito, de modo que o espaço circunjacente ao axônio se comunica com o espaço intersticial geral apenas por meio de uma estreita lacuna conhecida como **mesoaxônio**. No caso de axônios do SNP com mais de 1 μm de diâmetro, cada neurolemócito envolve um axônio isolado, e processos gliais “se enrolam” em torno do axônio para formar uma **bainha de mielina** (Fig. 6.12).

Bainha de mielina

A expressão **bainha de mielina** (mielina) se refere aos envoltórios de membrana plasmática do gliócito que circundam um axônio e o isolam para que a condução seja acelerada. A mielina é formada por oligodendrócitos no SNC e por neurolemócitos no SNP.

No SNP, uma secção transversal de uma fibra mielinizada, visualizada ao microscópio óptico revela um axônio envolto numa bainha de mielina circundada por citoplasma de neurole-

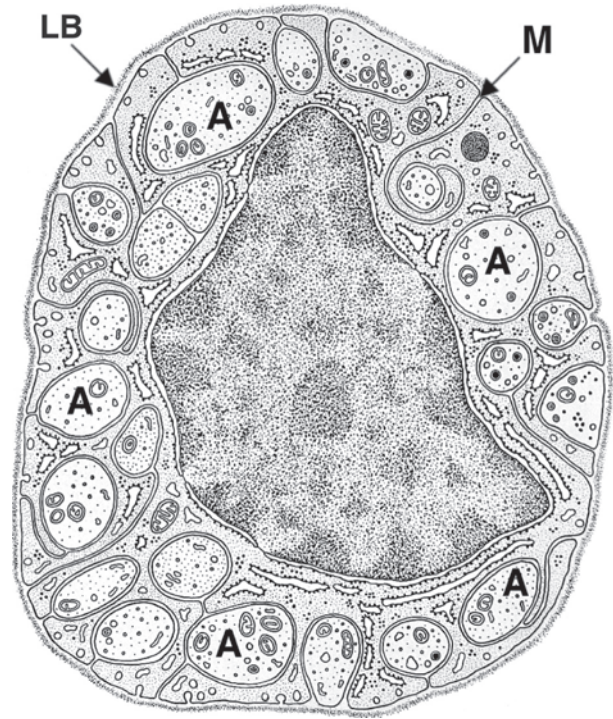


FIGURA 6.11 Ilustração da ultraestrutura de um neurolemócito de nervo periférico envolvendo com sua bainha 22 axônios não mielinizados (A). Cada axônio está envolto por processos do neurolemócito. Formação de mesoaxônios (M) nos locais onde os processos se encontram. Uma lâmina basal (LB) circunda a célula inteira. (De Lentz TL. *Cell Fine Structure*. Philadelphia: WB Saunders, 1971.)

mócito (Fig. 6.13). Com a ajuda do microscópio eletrônico, pode-se observar que a bainha de mielina é composta por várias camadas de membrana plasmática do neurolemócito, e que o neurolemócito está dentro de uma lâmina basal (Fig. 6.12).

A formação de mielina no SNP tem início com um neurolemócito que reveste um axônio solitário, estabelecendo um mesoaxônio simples (Fig. 6.14). Induzidos pelo próprio axônio, os processos do neurolemócito se alongam, deslizam entre si e avançam para formarem envoltórios com várias camadas da célula em torno do axônio. O citoplasma sofre extrusão dos envoltórios; dessa forma, restam as lamelas concêntricas de membrana plasmática que constituem a bainha de mielina.

Em grandes ampliações, a bainha de mielina exibe uma periodicidade de **linhas densas principais** concêntricas, separadas por linhas intraperiódicas. Cada linha densa principal é formada pela fusão das superfícies internas da membrana plasmática ao ocorrer extrusão do citoplasma durante a formação da bainha de mielina. Ocorre formação de uma **linha intraperiódica** onde as superfícies externas de membranas plasmáticas estão separadas por pequena lacuna. A lacuna tem continuidade com o **mesoaxônio interno** e o **mesoaxônio externo**, estruturas derivadas do mesoaxônio simples original do início do desenvolvimento da bainha de mielina. Ocasionalmente, uma linha densa principal parece se dividir e conter uma “bolsa” de citoplasma. Bolsas de citoplasma adjacentes podem estender-se ao longo da espessura da bainha de mielina, estabelecendo assim uma **incisura de mielina** na bainha.

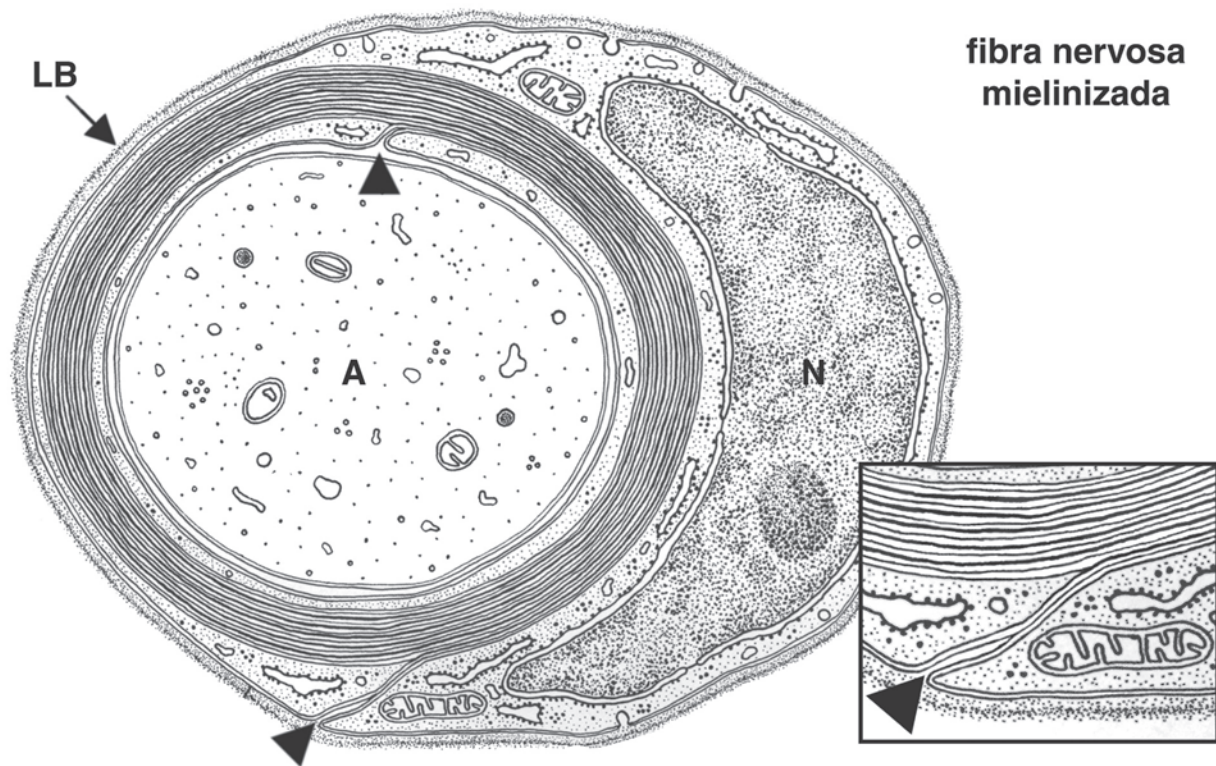


FIGURA 6.12 Desenho ultraestrutural de uma fibra nervosa mielinizada transeccionada de tecido nervoso periférico. Um neurolemócito formou uma bainha de mielina em torno de um axônio isolado (A). A bainha de mielina é composta de vários envoltórios de membrana plasmática de neurolemócito produzidos por processos de neurolemócito pareados que terminam formando mesoaxônios externos e internos (ponta de seta nas posições de 12 e 6 horas, respectivamente). Está indicado o núcleo do neurolemócito (N). Uma lâmina basal (LB) circunda o neurolemócito. O detalhe (abaixo, à direita) mostra o mesoaxônio externo e a bainha de mielina ampliados. Observe que a mielina corada exibe linhas densas principais (formadas pela fusão ao longo da superfície interna da membrana plasmática do neurolemócito), separadas por linhas intraperiódicas (formadas pela aposição das superfícies externas da membrana plasmática do neurolemócito). (De Lentz TL *Cell Fine Structure*. Philadelphia: WB Saunders, 1971.)

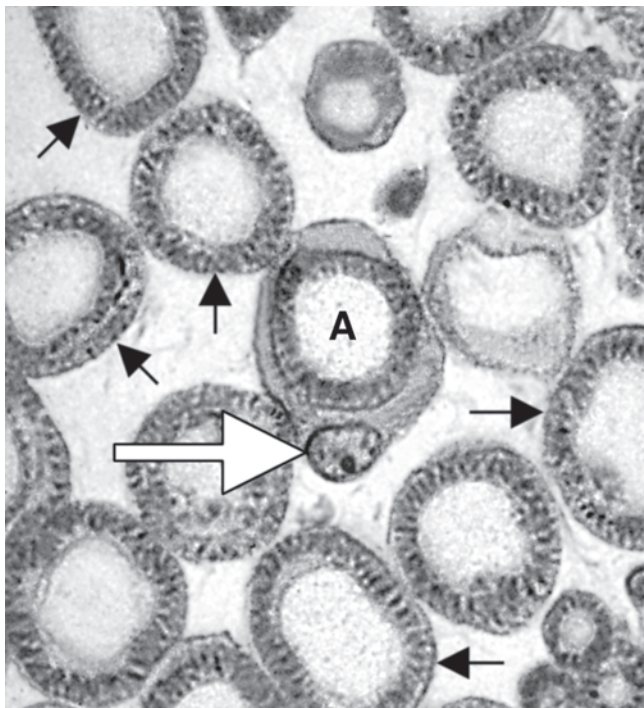


FIGURA 6.13 Secção transversal através de fibras mielinizadas de um nervo periférico canino. A neuroqueratina da bainha de mielina apresenta um padrão radial nesse nervo (setas pretas). A seta branca aponta para o núcleo de um neurolemócito. Seu citoplasma pode ser observado, circundando um axônio mielinizado (A). Corante hematoxilina e eosina.

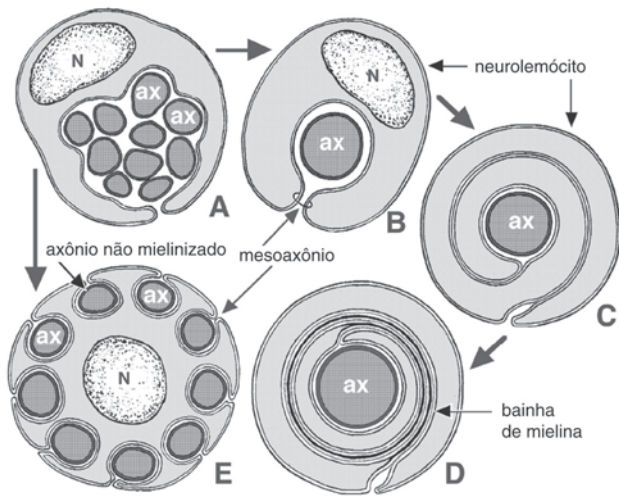


FIGURA 6.14 Ilustração esquemática de relações de desenvolvimento mielinizado e não mielinizado entre axônios (ax) e neurolemócitos em uma perspectiva de secção transversal. **A.** No início do desenvolvimento, vários axônios estão embainhados em comum por um neurolemócito. **B.** Depois da proliferação do neurolemócito, um grande axônio solitário, que está destinado a ser mielinizado, é embainhado por um neurolemócito; ocorre formação de um mesoaxônio no local de encontro dos processos do neurolemócito. **C.** Os processos do neurolemócito se alongam e circundam o axônio, com consequente alongamento do mesoaxônio original. **D.** Forma-se uma bainha de mielina ao ocorrer extrusão do citoplasma dos processos circundantes do neurolemócito. Assim, restam camadas de plasmalema. Em geral, ocorre retenção de citoplasma interna e externamente à bainha de mielina, onde estão evidentes um mesoaxônio interno e um mesoaxônio externo. **E.** No caso de axônios não mielinizados, invaginações do neurolemócito proporcionam um compartimento e um mesoaxônio separados para cada axônio embainhado. Núcleo do neurolemócito (N). (Adaptada de Copenhaver WM, Bunge RP, Bunge MB, *Bailey's Textbook of Histology*. 16. ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1971.)

Uma vista longitudinal de uma fibra nervosa mielinizada mostra lacunas na bainha de mielina na junção de gliócitos adjacentes (Fig. 6.15). Cada hiato é chamado de **nodo** (de Ranvier), e a bainha de mielina entre nodos é chamada **internodo**. A região de transição internodal imediatamente adjacente a um nodo é chamada **paranodo** (Fig. 6.16). No paranodo, linhas densas principais se dividem, e o citoplasma é preservado em processos nos quais estão intersobrepostos, quando cada um deles faz contato com a membrana plasmática axonal. Os processos citoplasmáticos mais externos de neurolemócitos adjacentes fazem contato; em consequência, ocorre envolvimento do nodo no SNP. Há uma lâmina basal contínua externamente aos neurolemócitos. No nodo, o axônio protuberava ligeiramente e exibe material eletrondenso subplasmalêmico. Em axônios normais, estão presentes canais de sódio em alta densidade no interior do hiato nodal, e canais de potássio dependentes de voltagem são sequestrados no lado internodal do paranodo — uma região conhecida como justaparanodo. O justaparanodo e seus canais de potássio associados parecem estabilizar a condução nervosa e ajudar a manter o potencial de repouso internodal.

No SNC, em que bainhas de mielinas são formadas por oligodendrócitos, os nodos não estão revestidos por processos citoplasmáticos, ficando expostos ao espaço extracelular (Figs. 6.16 e 6.17).

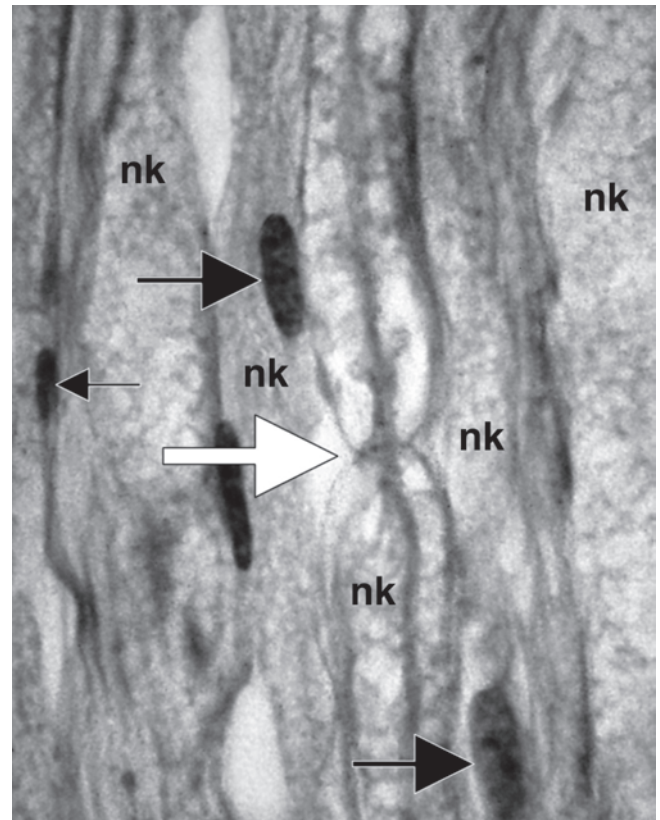


FIGURA 6.15 Micrografia óptica de uma secção longitudinal em nervo periférico canino. No centro, fica evidente que um axônio está passando por um nodo de mielina (seta branca). A extração de lipídios durante a preparação histológica desintegra a mielina, deixando um resíduo proteico (neuroqueratina) com aspecto espumoso (nk). Os núcleos na secção pertencem a fibrócitos (pequena seta preta) ou a neurolemócitos (grandes setas pretas). Corante tríplice.

Internodos são mais curtos e os nodos são mais largos no SNC, em comparação com o SNP. Sabe-se que um oligodendrócito isolado contribui com internodos para até 50 fibras mielinizadas, e o citoplasma externo do internodo está limitado a uma crista solitária conectada ao pericário do oligodendrócito por um processo delgado.

Já ficou devidamente estabelecido que bainhas de mielina proporcionam isolamento elétrico, de modo que os potenciais de ação saltam de um nodo para o nodo seguinte, em vez de progredir continuamente, como ocorre em axônios não mielinizados. Esse processo, conhecido como **condução saltatória**, é muito mais rápido do que a condução não mielinizada, e quanto mais longo for o internodo, mais rápida será a condução. O comprimento do internodo é proporcional à espessura da bainha de mielina, e ambos são proporcionais ao diâmetro do axônio. Mas considerando que os neurolemócitos se desenvolvem em associação com axônios no início do processo de desenvolvimento, axônios que, subseqüentemente, crescerão mais (p. ex., nos membros) têm internodos mais longos do que axônios (p. ex., na cabeça) que não crescem tanto.

A recente descoberta de junções estreitas e de junções de aderência entre lamelas de mielina pode ajudar a elucidar outros papéis desempenhados por essa compacta estrutura multilamelar. Enquanto nas células epiteliais essas junções se formam entre

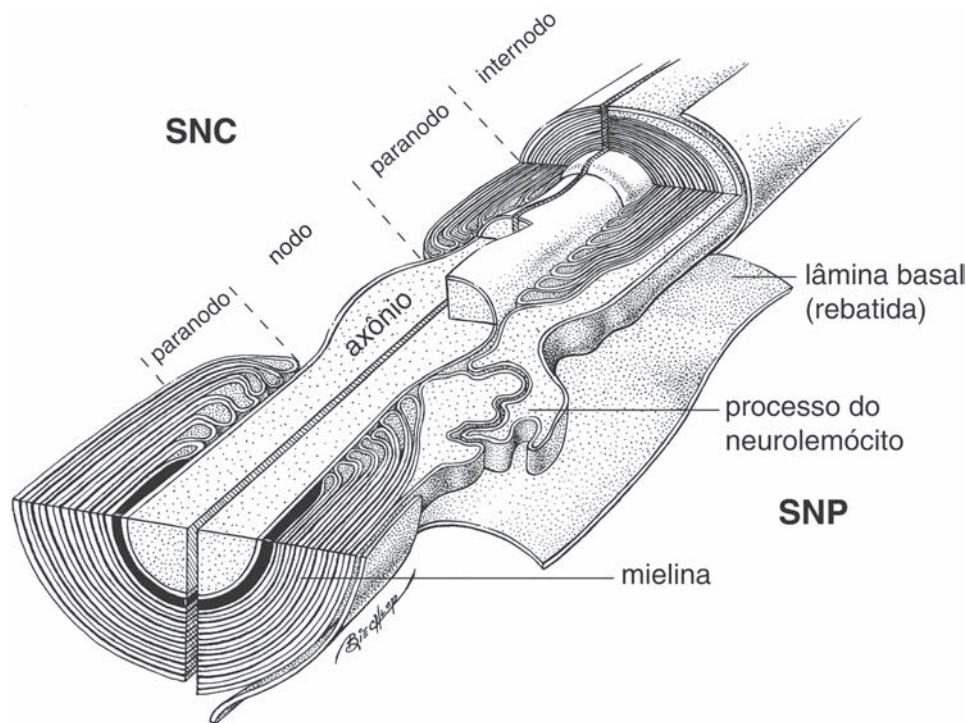


FIGURA 6.16 Ilustração esquemática das regiões nodal e paranodais de fibras mielinizadas do sistema nervoso central (SNC – à esquerda) e do sistema nervoso periférico (SNP – à direita). No SNC, a mielina é formada por oligodendrócitos e os nodos ficam amplamente expostos ao espaço extracelular. No SNP, processos citoplasmáticos externos de neurolemócitos adjacentes (células de Schwann) se sobrepõem para limitar a exposição do nodo ao espaço extracelular. Os neurolemócitos também estão circundados por uma lâmina basal contínua. A mielina consiste em membranas comprimidas de células gliais, diferenciadas por uma série de linhas densas principais separadas por linhas intraperiódicas. Em cada paranodo, as linhas densas principais se dividem para conter "alças" citoplasmáticas terminais que fazem contato com a membrana plasmática do axônio e impedem o fluxo iônico além do nodo.

células diferentes, na glia mielinizada essas chamadas junções autotípicas são encontradas entre lamelas membranosas da mesma célula. A princípio, foi proposto que essas junções ligavam membranas adjacentes para obtenção de maior resistência mecânica. Mas junções estreitas em outros tipos celulares desempenham papéis essenciais na função paracelular sem barreira, por exemplo, transdução de sinais e movimento de líquidos entre células através de poros aquosos e canais. Esse conhecimento, juntamente com evidências obtidas em outros estudos de mielina normal e patológica, defende a possibilidade de que, além da resistência mecânica, uma função importante das placas juncionais na mielina é a regulação da perfusão do espaço periaxonal.

TECIDO NERVOSO PERIFÉRICO

O tecido do SNP consiste em nervos cranianos e espinhais, inclusive suas raízes, ramos distais e gânglios. **Nervos cranianos** têm origem no cérebro e se exteriorizam pela cavidade craniana. **Nervos espinhais** têm origem na medula espinal e se exteriorizam pelo canal vertebral. **Raiz nervosa** é a região proximal de um nervo craniano ou espinal, que está envolta por meninges no interior da cavidade craniana ou canal vertebral. A denominação **fibra nervosa** refere-se a um axônio no interior de um nervo. No

caso de um axônio mielinizado, esse nome (i. e., **fibra nervosa** ou **fibra nervosa mielinizada**) significa um axônio juntamente com a bainha de mielina e o neurolemócito circunjacente.

Individualmente, as fibras nervosas podem ser classificadas como aferentes ou eferentes. **Fibras aferentes** são sensitivas, pois conduzem a excitação até o SNC. Os neurônios aferentes típicos possuem corpos celulares unipolares localizados nos nervos cranianos e nos gânglios espinhais (sensitivos). A zona dendrítica de um neurônio aferente consiste em receptores ou terminações pós-sinápticas em células epiteliais sensitivas, no caso de órgãos dos sentidos. **Axônios eferentes** têm origem de corpos celulares multipolares localizados no cérebro ou medula espinal, ou em gânglios autonômicos. Esses axônios ativam músculo ou glândula, ou neurônios em gânglios autonômicos.

Individualmente, as fibras nervosas são classificadas também como somáticas ou viscerais. As **fibras somáticas** inervam a pele, os músculos esqueléticos e articulações, enquanto as **fibras viscerais** inervam os músculos cardíaco e liso, além das glândulas. Fibras eferentes viscerais, em particular (e frequentemente fibras viscerais em geral) são designadas como **sistema nervoso autonômico**. A via eferente visceral envolve dois neurônios. O primeiro neurônio (pré-ganglionar) tem seu corpo celular situado no SNC. O corpo celular do segundo neurônio (pós-ganglionar) está localizado num gânglio autonômico.

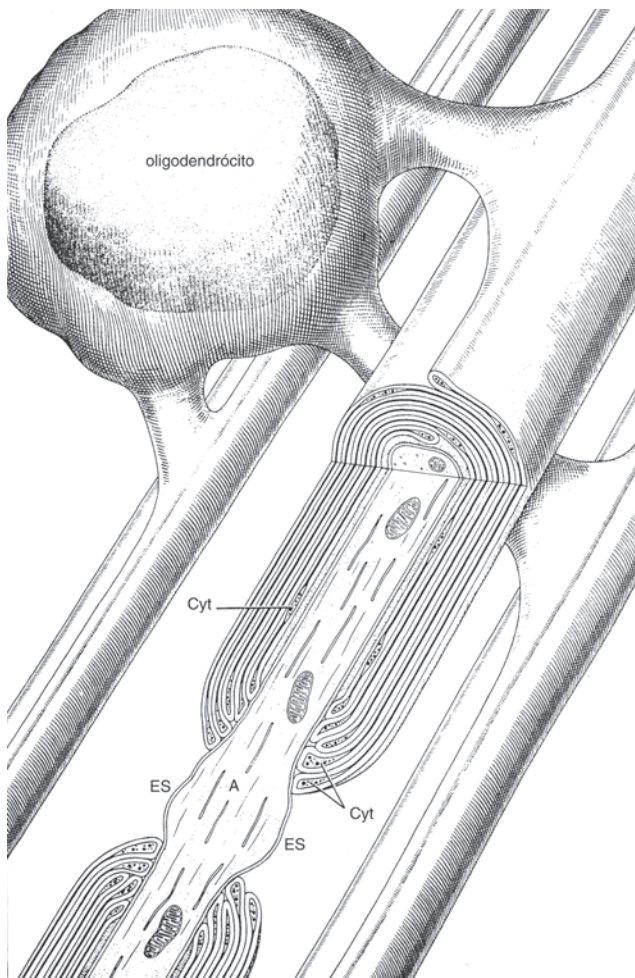


FIGURA 6.17 Ilustração de um oligodendrócito proporcionando internódios de mielina para três axônios. Podemos observar em primeiro plano uma vista bissectada de um nodo, regiões paranodais adjacentes e parte de um internódio. O axônio (A) se salienta no nodo, ficando exposto ao espaço extracelular (ES). Perfis em alça que contêm citoplasma (Cyt) fazem contato com o axônio nas regiões paranodais. O citoplasma fica preservado ao longo das cristas associadas com mesoaxônios internos e externos, e podem ser observadas pequenas “bolsas” citoplasmáticas interrompendo linhas densas principais. (Adaptada de Bunge MB, Bunge RP, Ris H. Ultrastructural study of remyelination in an experimental lesion in adult cat spinal cord, *J Biophys Biochem Cytol* 1961;10:67-94.)

Nervos

Caracteristicamente, um nervo é composto de milhares de axônios, cada qual embainhado ou mielinizado por neurolemócitos, com todos esses elementos organizados em fascículos envoltos por tecido conjuntivo (Fig. 6.18). O **fascículo nervoso** fica delimitado por **perinêurio**, que consiste em tecido fibroso circundando células epitelioides. Os numerosos fascículos de um nervo estão conjugados por um tecido conjuntivo chamado **epinêurio**. No interior de um fascículo nervoso, os fibrócitos e fibras de colágeno que circundam neurolemócitos individuais constituem o **endonêurio**. Os vasos sanguíneos que irrigam um nervo são chamados **vasa nervorum**.

Células epitelioides perineurais individuais são conjugadas por zônulas de oclusão e estão envoltas por lâminas basais. Numerosos folhetos concêntricos das células escamosas, juntamente com

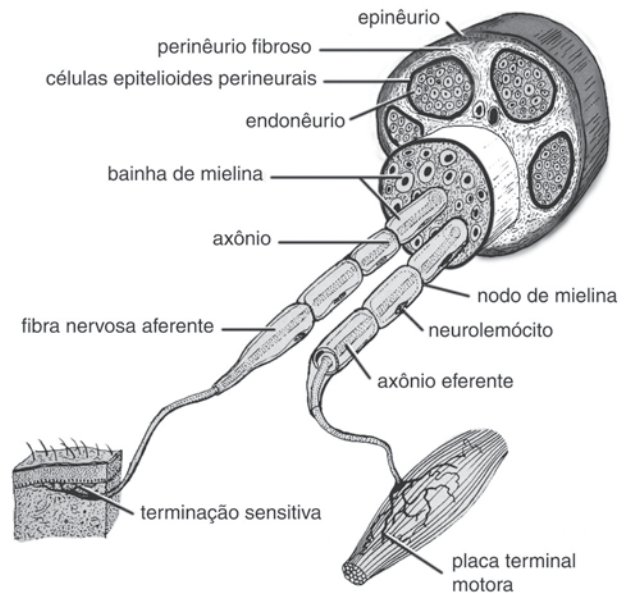


FIGURA 6.18 Diagrama dos constituintes de um nervo periférico: cinco fascículos constituem esse nervo. Os fascículos estão unidos por um epinêurio circunjante (tecido conjuntivo). Cada fascículo está circundado por um perinêurio, que consiste em camadas de células epitelioides perineurais circundadas por perinêurio fibroso. No interior de um fascículo, o endonêurio circunda fibras mielinizadas individuais. Uma fibra mielinizada é composta por um axônio circundado por uma bainha de mielina formada por uma série de neurolemócitos e interrompida pelos nodos. Estão ilustradas fibras mielinizadas eferentes e aferentes somáticas. (Modificada de Jenkins TW. *Functional Mammalian Neuroanatomy*. 2. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1978.)

fibrilas de colágeno interpostas, formam um tubo contínuo que envolve as fibras nervosas e o endonêurio num fascículo. Um tubo epiteliode perineural pode ter uma dúzia de camadas concêntricas em sua origem, na junção do nervo com sua raiz revestida por meninge. O número de camadas diminui gradualmente, à medida que o nervo vai se ramificando. Uma camada simples circunda os ramos terminais, mas células epitelioides proliferam até encapsular certos receptores. Existe uma **barreira hematonervosa**, constituída pelas células epitelioides e pelo endotélio dos microvasos endoneuriais. Essa barreira tem como função a proteção dos axônios e do ambiente nervoso interno contra flutuações nos níveis plasmáticos de hormônios e íons, e de substâncias tóxicas. Embora o tubo epitelial perineural ofereça às fibras nervosas um ambiente protegido, o espaço intrafascicular circundado também pode funcionar como canal para agentes infecciosos ou tóxicos, assim que essas substâncias tenham invadido a barreira celular epiteliode.

As **células epitelioides perineurais** são escamosas e estão dispostas em folhetos concêntricos. O **perinêurio fibroso** se compõe de tecido conjuntivo colagenoso. A distinção morfológica entre perinêurio fibroso, que circunda os fascículos individuais, e epinêurio, que faz os fascículos ficarem juntos, varia dependendo da espécie. No cão, por exemplo, os nervos estão compostos por um número relativamente pequeno de fascículos, e o perinêurio fibroso é denso, em comparação com o epinêurio, que se compõe de tecido conjuntivo adiposo e frágil. Por outro lado, o perinêurio fibroso e o epinêurio tendem a se fundir de maneira indiferenciável nos nervos bovinos, que exibem fascículos pequenos e numerosos.

Gânglios

Gânglio é uma dilatação localizada de um nervo, produzida pelo acúmulo de corpos celulares neuronais. Gânglios espinhais localizados em raízes espinhais dorsais e gânglios nas raízes dos nervos cranianos são conhecidos como **gânglios sensitivos**, pois contêm corpos celulares de neurônios aferentes primários (Fig. 6.9). Neurônios aferentes são unipolares, exceto no caso de órgãos sensitivos (aparelho vestibular, cóclea, retina e epitélio olfatório), em que os neurônios aferentes são bipolares.

No interior de um gânglio sensitivo, os corpos celulares unipolares estão distribuídos superficialmente e as fibras nervosas avançam pelo centro do gânglio. Os corpos celulares unipolares variam, em termos de tamanho, desde grandes (30 a 50 μm de diâmetro) até pequenos (15 a 25 μm de diâmetro), e cada corpo celular dá origem apenas a um axônio que, inicialmente, pode se espiralar antes de se bifurcar em ramos central e periférico; comumente o ramo periférico é mais espesso do que o ramo central. Corpos celulares grandes dão origem a axônios mielinizados que se bifurcam num nodo. Cada corpo celular está firmemente encapsulado por gliócitos ganglionares.

Gânglios autonômicos são acúmulos de corpos celulares multipolares no interior de nervos autonômicos (Fig. 6.10). Os corpos celulares neuronais, que têm como características normais núcleos excêntricos e uma substância cromatofílica marginalmente distribuída, estão encapsulados de maneira frouxa por gliócitos ganglionares. As sinapses ocorrem em gânglios autonômicos, onde terminais de neurônios pré-ganglionares colinérgicos fazem sinapses em zonas dendríticas de neurônios pós-ganglionares. Acúmulos microscópicos de corpos celulares pós-ganglionares no interior dos plexos nervosos de órgãos viscerais (especialmente o intestino) constituem os gânglios autonômicos terminais.

Neurônios pós-ganglionares são classificados como **colinérgicos** se sintetizam e liberam acetilcolina, ou **adrenérgicos** caso seu neurotransmissor associado seja a noradrenalina (norepinefrina). Neurônios adrenérgicos exibem vesículas sinápticas com centro denso. Alguns gânglios autonômicos contêm algumas **células pequenas intensamente fluorescentes** (PIF). Essas células PIF apresentam numerosas vesículas grandes com centro denso contendo dopamina, que é liberada sob controle neural. O significado das células PIF é desconhecido, mas essas células formam sinapses somatodendríticas e, assim, parecem ter função de interneurônios.

Neurônios eferentes

Neurônios eferentes somáticos (neurônios α -motores) inervam o músculo esquelético. Um desses neurônios, juntamente com todas as fibras musculares por ele inervadas, representa uma **unidade motora**, porque as fibras musculares se contraem unitariamente quando o neurônio é excitado. Uma unidade motora pode ter desde algumas até várias centenas de fibras musculares, dependendo do tamanho do músculo. Tipicamente, os músculos possuem uma coleção de unidades motoras pequenas e grandes. **Pequenas unidades motoras** possuem fibras musculares resistentes à fadiga inervadas por pequenos neurônios, que são os primeiros a iniciar e os últimos a interromper o disparo durante a contração muscular. **Grandes unidades motoras** possuem centenas de fibras musculares inervadas por grandes neurônios. As fibras musculares fadigam rapidamente e, como os grandes neu-

rônios necessitam de *input* sináptico adicional para atingirem seu limiar, o disparo ocorre apenas se houver necessidade de contrações musculares fortes.

A **sinapse neuromuscular** consiste em uma placa terminal neuronal pré-sináptica suprajacente a uma placa muscular de base pós-sináptica na região intermediária de uma fibra muscular (Fig. 6.19). A **placa terminal motora** é formada por ramos muito curtos no âmbito de uma zona circunscrita (placa) ao final de um ramo terminal de um neurônio eferente. Cada ramo da placa terminal se situa numa depressão correspondente na **placa de base**. A largura do hiato neuromuscular é de 40 a 50 nm; mas o hiato aumenta por pregas juncionais, onde o sarcolema da depressão sofre pregueamento transversal. Neurolemócitos cobrem a placa terminal, e uma lâmina basal associada estende-se até o hiato neuromuscular e dobras juncionais (Fig. 6.20).

O citoplasma da placa terminal contém muitas mitocôndrias e numerosas vesículas sinápticas agranulares (40 nm de diâmetro). As vesículas contêm acetilcolina, que é liberada nos locais ativos opostamente às pregas juncionais. As moléculas de acetilcolina se difundem através do hiato neuromuscular e se ligam a sítios receptores pós-sinápticos abrindo canais catiônicos; esse processo leva à despolarização da fibra muscular. Alguns locais de ligação são enzimas do grupo das colinesterases que degradam a acetilcolina e assim interrompem a atividade sináptica. Moléculas de proteínas transportadoras estão presentes na membrana pré-sináptica para recaptura das moléculas de colina e sua reciclagem.

O **neurônio fusimotor** ou **neurônio motor γ** é outro tipo de neurônio eferente somático. Ele inerva fibras musculares intrafusais no interior dos fusos musculares. Esses neurônios relativamente pequenos possuem axônios mielinizados que terminam na forma de placas terminais ou terminações em trilha (em *trail*) (vários contatos sinápticos ao longo da superfície da fibra muscular).

Neurônios autonômicos pré-ganglionares têm origem no SNC e fazem sinapse em neurônios pós-ganglionares em gânglios autonômicos, fazendo sinapses interneuronais típicas. Os **neurônios autonômicos pós-ganglionares** possuem axônios não mielinizados que inervam o músculo cardíaco, o músculo liso, ou as glândulas. Os axônios pós-ganglionares terminam em ramos que, individualmente, avançam por longas distâncias sem evidência de contato especializado com células musculares ou glandulares.

Ultraestruturalmente, os neurônios autonômicos terminais consistem em neurolemócitos isolados que revestem com uma bainha um ou mais ramos terminais. Os ramos terminais exibem numerosas varicosidades sinápticas pré-terminais ao longo de seu trajeto. Cada varicosidade pré-terminal se salienta para além dos limites do neurolemócito com sua bainha e contém certa concentração de vesículas sinápticas. Assim, o neurotransmissor é liberado por diversos locais e se difunde por distâncias variáveis, para se ligar com receptores nas células-alvo. Não estão evidentes especializações pós-sinápticas.

São várias as linhas de evidência indicando que axônios simpáticos pós-ganglionares que inervam órgãos imunes, como o baço e linfonodos (ver Capítulo 8), podem regular a produção de citocinas pelas células imunes nesses órgãos. Isso ocorre por meio da liberação de noradrenalina pelas varicosidades axonais não sinápticas, resultando na supressão das respostas imunes. Por outro lado, as células imunológicas podem liberar fatores neurotróficos,

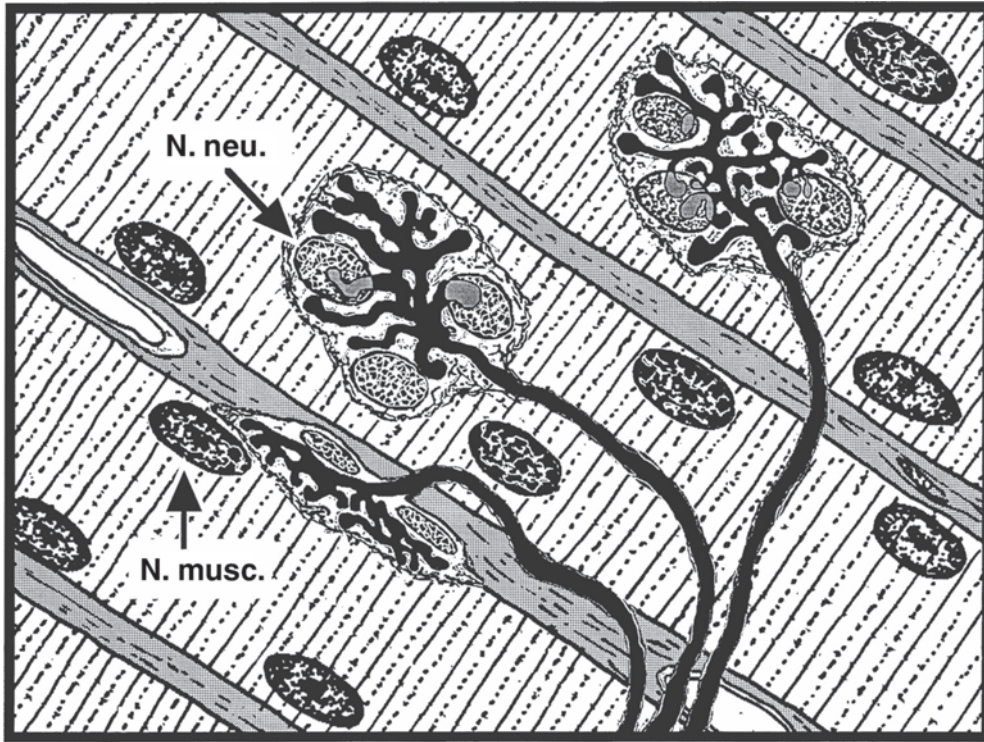


FIGURA 6.19 Ilustração de três placas terminais motoras fazendo sinapses em fibras musculares esqueléticas. Cada um dos três ramos terminais de um axônio termina em grande número de ramos curtos, designados coletivamente como "placa terminal". A placa terminal inferior está visualizada de perfil. Neurolemócitos que envolvem com uma bainha os ramos terminais do axônio avançam até revestirem os ramos da placa terminal. Núcleo de neurolemócito (N. neu.); núcleo de fibra muscular (N. musc.). (Adaptada de Krstić RV. *General Histology of the Mammal*. New York: Springer-Verlag, 1985.)

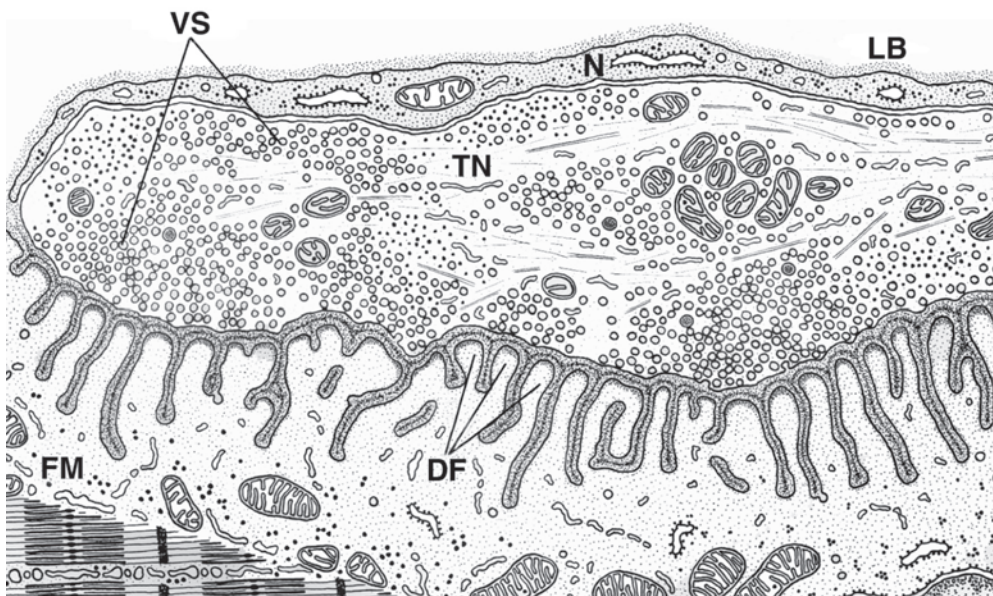


FIGURA 6.20 Ilustração ultraestrutural de uma terminação nervosa (TN) de uma placa terminal motora ramificada fazendo sinapse numa fibra muscular (FM). A terminação nervosa contém numerosas vesículas sinápticas (VS). A membrana plasmática da fibra muscular mostra dobras juncionais (DF) que expandem enormemente a fenda sináptica. A fenda contém lâmina basal (LB) que tem continuidade com a que reveste a fibra muscular e o neurolemócito (N) que reveste a terminação nervosa. (De Lentz TL. *Cell Fine Structure*. Philadelphia: WB Saunders, 1971.)

como o fator de crescimento do nervo e o fator neurotrófico derivado do cérebro, que funcionam nos receptores apropriados presentes em neurônios e astrócitos, e que exercem efeitos neuroprotetores. Isso realça o fato de que os sistemas nervoso e imunológico estão intimamente interligados, de tal modo que efeitos fisiológicos ou patológicos em um sistema podem afetar o outro.

Receptores

Axônios aferentes transportam informação para o SNC desde receptores ou de órgãos dos sentidos. Os órgãos dos sentidos são coleções organizadas de células epiteliais sensitivas, neurônios e células de sustentação que detectam estímulos visuais, auditivos, olfatórios ou gustativos. Em contraste, **receptores** são detectores individuais e isolados de estímulos, com ampla distribuição no corpo (Fig. 6.21). Em geral, o ramo periférico de um axônio aferente se ramifica repetidas vezes, e o receptor está localizado na terminação de cada ramo. Todos os receptores de um mesmo neurônio exibem a mesma estrutura e função.

Os receptores são classificados por diversos métodos. Por localização, encontramos **exteroceptores**, **proprioceptores** e **enteroceptores** nas superfícies corporais, em estruturas musculoesqueléticas e nas vísceras, respectivamente. Os receptores também são classificados de acordo com o tipo de estímulo a que são sensíveis, como: **mecanoceptores**, **quimioceptores** e **termoceptores**. Do ponto de vista morfológico, os receptores podem ser classificados como **encapsulados** e **não encapsulados**. A seguir, uma lista de receptores comuns.

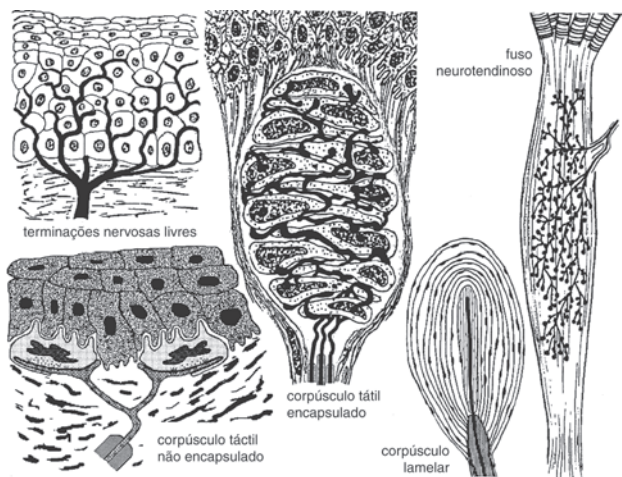


FIGURA 6.21 Ilustrações esquemáticas de cinco receptores em várias ampliações. Terminações nervosas livres se ramificam entre células da epiderme. Dois corpúsculos táteis não encapsulados estão ilustrados na base da epiderme; cada corpúsculo consiste em um ramo terminal que faz contato com uma célula tátil especializada (célula de Merkel). Um corpúsculo tátil encapsulado (corpúsculo de Meissner) está localizado na derme; ramos dendríticos de diversos axônios mielinizados estão entrelaçados entre neurolemócitos achatados no interior de uma cápsula de células epitelioides perineurais. Um corpúsculo lamelar (corpúsculo de Pacini) exibe o ramo dendrítico de um axônio mielinizado encapsulado num núcleo de neurolemócitos achatados no interior de uma cápsula laminada composta de células epitelioides perineurais. Um fuso neurotendíneo se alastra entre os feixes colagenosos de um pequeno tendão; o receptor exibe uma cápsula delgada e está associado com um axônio mielinizado (não mostrado). (*Encapsulated tactile corpuscle and neurotendinous spindle from Krstić RV. General Histology of the Mammal, New York: Springer-Verlag, 1985.*)

Receptores não encapsulados

Terminações nervosas livres são encontradas por todo o corpo. Essas terminações detectam estímulos descritos como dor (nocivos), calor, frio ou toque. Simultaneamente, a mesma informação de estímulos é utilizada para a atividade reflexa subconsciente. Os receptores estão associados a axônios não mielinizados ou tenuemente mielinizados que se ramificam de forma extensa para inervar uma grande área (campo receptivo). Os próprios receptores são ramos terminais não cobertos por bainha, mas envoltos por lâmina basal (Fig. 6.21).

Terminais dos folículos pilosos, que detectam o deslocamento dos pelos do corpo, são derivados de axônios mielinizados que se ramificam amplamente para inervar centenas de folículos. Cada folículo está circundado por um plexo não mielinizado que dispersa terminações nervosas livres entre células epiteliais foliulares. (Uma situação diferente prevalece para os folículos pilosos táteis [vibrissas], cada qual recebendo vários axônios mielinizados, dando origem a diversos tipos de receptores).

Corpúsculos táteis não encapsulados frequentemente se reúnem na base de uma ligeira elevação cutânea chamada almofada tátil (Fig. 6.21). Cada corpúsculo tátil consiste em um ramo terminal axonal expandido que é abraçado por processos de uma célula tátil epitelióide (célula de Merkel). A célula epitelióide, que se desenvolve sob a influência trófica da terminação nervosa, contém grandes vesículas com centro denso. Individualmente, os corpúsculos táteis são inervados por um axônio mielinizado que se distribui por um campo receptivo limitado. Os corpúsculos táteis são capazes de disparos persistentes (receptores tônicos).

Receptores encapsulados

Corpúsculos táteis encapsulados (corpúsculos de Meissner) são mecanoreceptores fásicos encapsulados para o tato e a pressão superficial, que se localizam nas papilas dérmicas da pele dos mamíferos (Fig. 6.21). Vários axônios mielinizados dão origem a ramos não mielinizados que permeiam um feixe de neurolemócitos achatados encapsulados por células epitelioides perineurais. Corpúsculos táteis e suas fibras nervosas aferentes se adaptam rapidamente e proporcionam grande sensibilidade a diminutas deformações da pele.

Corpúsculos lamelares (corpúsculos de Vater, corpúsculos de Pacini) estão amplamente distribuídos por todo o corpo, e são suficientemente grandes para que sejam visualizados sem magnificação ($0,5 \times 1,0$ mm). Um ramo terminal de um axônio mielinizado está envolto por várias camadas de neurolemócitos achatados, que ficam circundados por espaço líquido e por várias camadas concêntricas derivadas de células epitelioides perineurais (Fig. 6.21). As lamelas (em camadas) desses corpúsculos funcionam como um filtro de alta passagem extremamente seletivo, que serve para atenuar os grandes estresses e tensões dinâmicas aplicados à pele; com isso, esses receptores são estruturas bastante sensíveis à pressão aplicada temporariamente, como, por exemplo, estímulos vibratórios. Assim, esses corpúsculos lamelares são capazes de proporcionar uma imagem neural de vibrações transmitidas à pele.

Corpúsculos bulbosos (corpúsculos de Krause, corpúsculos de Golgi-Mazzoni, corpúsculos genitais) variam quanto à localização, tamanho e forma. Eles são mecanoreceptores derivados de axônios mielinizados que exibem ramos terminais altamente espiralados e envoltos numa cápsula relativamente delgada, derivada de células epitelioides perineurais.

Fusos neurotendíneos (órgãos do tendão de Golgi) estão localizados nas junções miotendíneas e são ativados por tensão. Derivado de um grande axônio mielinizado, esse receptor consiste em ramos terminais que avançam pelos feixes de fibras colagenosas no interior de uma cápsula delgada e ocupada por líquido, derivada de células epitelioides perineurais (Fig. 6.21). O corpúsculo de Ruffini, um mecanoreceptor tônico localizado na derme, fáscia e ligamentos, é estruturalmente similar ao fuso neurotendíneo.

Fusos neuromusculares (fusos musculares) são tão elaborados que podem ser qualificados como órgãos dos sentidos. Localizado na maioria dos músculos esqueléticos, o fuso possui uma cápsula alongada (1,5 mm) derivada de células epitelioides perineurais. A cápsula envolve inervação aferente e eferente, e também dois tipos de fibras musculares intrafusais, designados como fibras da bolsa nuclear e da cadeia nuclear (Fig. 6.22). Um fuso típico possui uma ou duas fibras da **bolsa nuclear**, cada uma delas com uma zona média dilatada e ocupada por núcleos e extremidades polares estriadas que se projetam além da cápsula do fuso. Também estão presentes no interior do fuso várias fibras de **cadeia nuclear**. Essas fibras são menores do que as fibras da bolsa nuclear, estão contidas inteiramente no interior da cápsula do fuso e se caracterizam por uma cadeia de núcleos na parte média da fibra. A região nuclear média dos dois tipos de fibras musculares intrafusais não possui miofilamentos e fica esticada quando as regiões polares estriadas se contraem. As regiões estriadas são inervadas por neurônios motores fusimotores (γ) que estabelecem sinapses neuromusculares do tipo de placa terminal ou do tipo disseminado. As terminações em trilha (em *trail*) for-

mam numerosos contatos sinápticos à medida que os ramos terminais se ramificam na superfície de uma fibra muscular.

Dois tipos de receptores são encontrados nas fibras musculares intrafusais (Fig. 6.22). Uma **terminação primária**, também chamada **terminação anuloespiral**, é derivada de um grande axônio mielinizado que possui ramos terminais que se espiralam em torno das regiões nucleares das fibras musculares intrafusais. Uma **terminação secundária** é derivada de um axônio mielinizado com ramos dendríticos dispostos em ramalhete de flores e situada em fibras de cadeia nuclear adjacentes às terminações anuloespirais. Coletivamente, os receptores são ativados pela velocidade e grau de estiramento que ocorre quando as duas extremidades polares das fibras musculares intrafusais se contraem ou quando o músculo inteiro é estirado. Basicamente, a informação proveniente dos receptores fusais é subconsciente e importante para a regulação do tônus muscular, ajuste da postura e coordenação dos movimentos.

TECIDO NERVOSO CENTRAL

O SNC consiste no cérebro e na medula espinal (juntamente com o nervo óptico e a retina, que têm origem embriológica como uma extensão do cérebro). O cérebro pode ser dividido em tronco cerebral, cerebelo e cérebro propriamente dito. Quando o SNC é fatiado e observado macroscopicamente, podemos identificar regiões de substância branca, regiões de substância cinzenta e regiões em que ocorre mistura dessas substâncias.

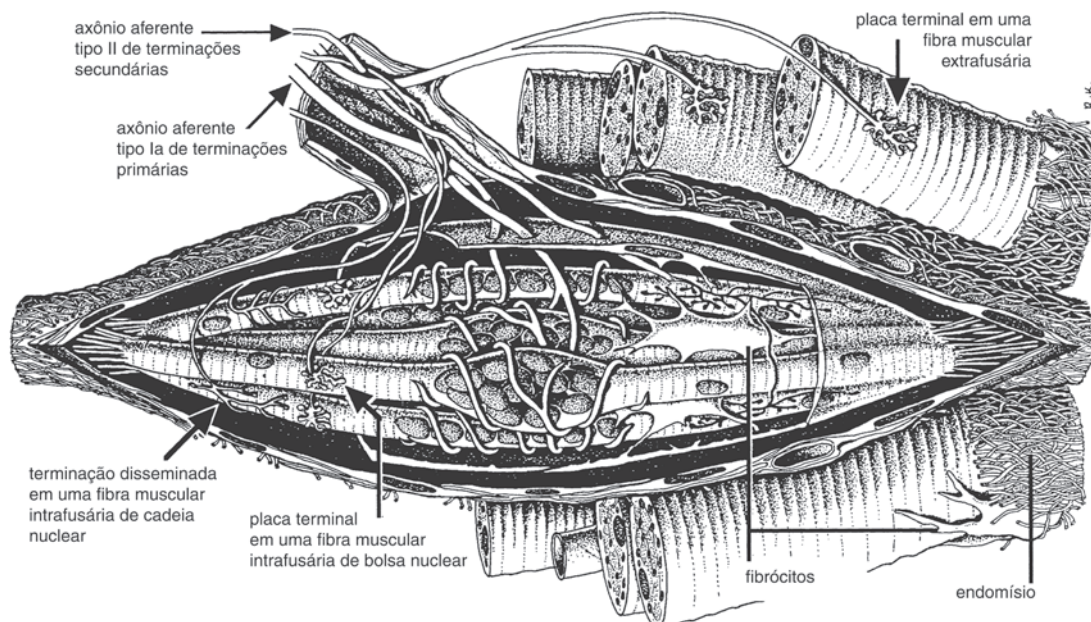


FIGURA 6.22 Ilustração esquemática de um fuso muscular e várias fibras musculares extrafusárias ligadas por fibrilas de colágeno do endomísio. Células epitelioides perineurais que circundam as fibras nervosas continuam a formar a cápsula do fuso (corte aberto). O conteúdo do fuso é constituído por fibras musculares intrafusais da bolsa nuclear e da cadeia nuclear, receptores primários e secundários, dois tipos de sinapses neuromusculares e fibrócitos e fibrilas de colágeno. As terminações primárias ou anuloespirais, que se espiralam em torno das regiões da bolsa e da cadeia das fibras musculares intrafusais, originam-se de um grande axônio (mielinizado). Terminações secundárias ou em ramalhete de flores, que fazem contato com as fibras da cadeia nuclear adjacentes à terminação primária, originam-se de um axônio de tamanho médio (mielinizado). Os pequenos axônios (mielinizados) dos neurônios fusimotores (γ) fazem sinapses nas regiões polares das fibras musculares intrafusais. Essas estruturas formam pequenas placas terminais e terminações em trilha. As terminações em trilha ocorrem sobre fibras da cadeia nuclear. Ramos terminais de um neurônio motor α formam placas terminais em fibras musculares extrafusárias. (De Krstić RV. *General Histology of the Mammal*. New York: Springer-Verlag, 1985.)

A **substância branca** é formada por acúmulos densos de axônios mielinizados (mielina é rica em lipídios e tem aspecto esbranquiçado). Individualmente, as bainhas de mielina são relativamente delgadas no SNC, em comparação com o que ocorre no SNP. Axônios não mielinizados do SNC não contêm bainha; essas estruturas ficam totalmente expostas ao espaço extracelular do SNC. A substância branca se compõe de coleções de tratos (chamados fascículos ou lemniscos em certos casos). Um trato é formado de fibras nervosas funcionalmente correlatas com origem e destinação similares.

A ausência ou escassez de mielina resulta numa coloração cinzenta do tecido do SNC. A **substância cinzenta** é rica em corpos celulares neuronais, células gliais e neurópilos. **Neurópilo** refere-se aos axônios, ramos terminais, dendritos e processos gliais que, coletivamente, formam uma matriz de fundo para os corpos celulares observados ao microscópio óptico. A maioria das sinapses ocorre no neurópilo. O neurópilo tem aspecto denso porque o espaço extracelular do SNC é uniformemente estreito (cerca de 20 nm de largura).

A substância cinzenta na superfície do cerebelo e do cérebro é chamada **córtex**. Comumente, massas diferenciadas de substância cinzenta no SNC são chamadas de **núcleos**. Em geral, um núcleo recebe informações (i. e., *input*) de um ou mais tratos e projeta impulsos (i. e., *output*) para outros tratos – que, por sua vez, são *inputs* para um diferente núcleo ou para o córtex. Para determinado núcleo, os terminais que chegam tipicamente fazem sinapses em neurônios pequenos com axônios curtos, chamados **interneurônios**, porque estão interpostos entre o *input* e o *output* do núcleo. Por fim, os interneurônios num núcleo determinam o *output* apropriado para determinado *input*.

O tecido nervoso exhibe diversas configurações entre as diferentes regiões do SNC. Serão apresentadas as características da substância cinzenta e da substância branca de três regiões importantes do SNC: córtex cerebral, cerebelo e medula espinal.

Córtex cerebral

O cérebro se compõe de hemisférios cerebrais pareados (Fig. 6.23). A superfície de cada hemisfério possui **giros** (cristas) demarcados por **sulcos**. A superfície é revestida por substância cinzenta chamada **córtex cerebral**. O neurônio característico do córtex cerebral tem um corpo celular em forma de pirâmide, orientado com seu ápice direcionado para a superfície (Fig. 6.4). Dendritos emergem do ápice e das bordas basais da célula piramidal; o axônio deixa o centro da base e penetra na substância branca.

Em mamíferos, o cérebro todo – exceto o córtex cerebral ventral – é designado como **neocórtex**, por ser filogeneticamente recente. O **neocórtex** cerebral é divisível em seis camadas, embora sua distribuição esteja evidente apenas em secções espessas, e a saliência das camadas individuais varia de uma região para outra. Do plano superficial até o plano mais profundo, as seis camadas são (Fig. 6.24):

1. **Camada molecular** – é predominantemente orientada em sentido tangencial pelo neurópilo; composta de dendritos apicais provenientes das células piramidais e ramos terminais das fibras aferentes corticais superficiais.
2. **Camada granular externa** – predominantemente formada por pequenos neurônios que funcionam como interneurônios.

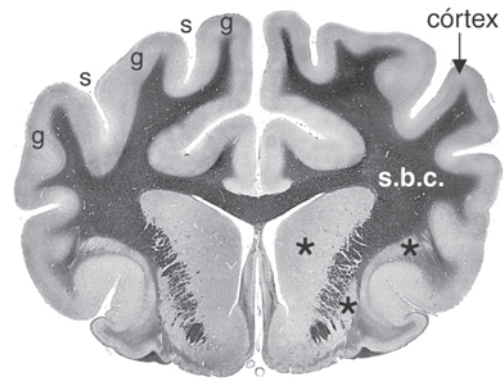


FIGURA 6.23 Secção transversal através do cérebro de um canino; a substância branca tingida de preto. O cérebro propriamente dito é composto por dois hemisférios cerebrais unidos através da linha média da substância branca (corpo caloso). A superfície cerebral exhibe elevações, chamadas giros (g), que são separados por sulcos (s). A substância cinzenta na superfície do cérebro propriamente dito é o córtex cerebral. A substância branca cerebral (s.b.c.) se situa profundamente ao córtex. As massas internas de substância cinzenta na base do cérebro constituem os núcleos basais (*).

3. **Camada piramidal externa** – neurônios piramidais pequenos e médios que enviam axônios até o córtex cerebral adjacente.
4. **Camada granular interna** – pequenos neurônios satélites que recebem *input* sensitivo específico, uma camada espessa em áreas sensitivas do córtex (p. ex., área visual primária).
5. **Camada piramidal interna** – neurônios piramidais médios a grandes que enviam axônios até a substância branca; uma camada espessa na área motora do córtex.
6. **Camada fusiforme (multiforme)** – muitos neurônios fusiformes que enviam axônios até a substância branca; profundamente a essa camada, a substância branca cerebral se compõe de fibras nervosas que vão e vêm do córtex.

A unidade funcional do neocórtex é a **minicolumna** de 40 a 50 µm, separada das minicolumnas adjacentes por zonas verticais carentes de celularidade esparsa e que variam de tamanho em diferentes áreas corticais. As minicolumnas se estendem em sentido vertical desde a substância branca até a superfície cortical, sendo ligadas para formarem unidades maiores chamadas **colunas corticais** (com aproximadamente 0,3 mm de diâmetro). As colunas corticais são formadas pela ligação conjunta de cerca de 50 a 80 minicolumnas por *inputs* e conexões horizontais de curta abrangência comuns. Não se pode diferenciar individualmente, do ponto de vista histológico, as colunas corticais. Fisiologicamente, todos os neurônios no interior de uma coluna se tornam ativos em resposta a certa característica de um estímulo, e ficam inativas na ausência dessa característica. O neurônio piramidal é a base anatômica para a organização das colunas verticais. Neurônios piramidais possuem dendritos basais para a efetivação de conexões radiais no interior de uma coluna, e essas conexões estabelecem contato vertical por meio de dendritos apicais orientados em sentido superficial, e por axônios profundamente direcionados.

São dois os tipos de fibras aferentes que ingressam numa coluna cortical desde a substância branca. Aferentes inespecíficos, que não possuem conteúdo de informação específica, ramificam-se em todas as camadas corticais, mas especialmente nas cama-

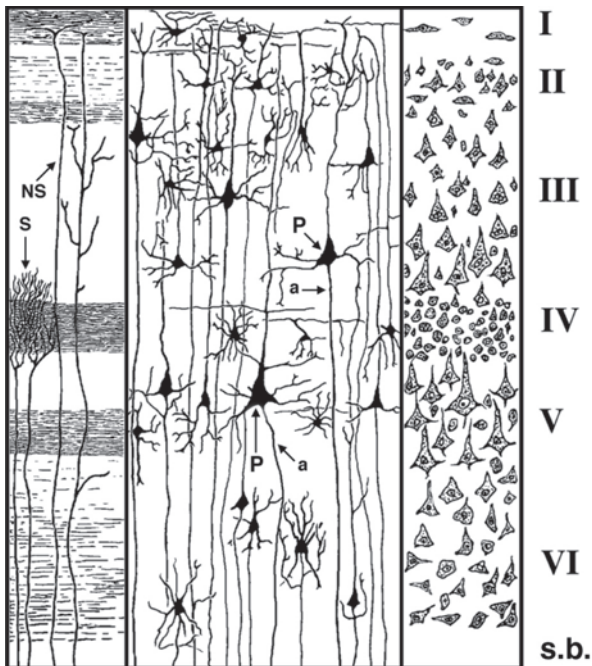


FIGURA 6.24 Ilustração esquemática das seis camadas (I até VI) do córtex cerebral (neocórtex), mostradas em três perspectivas. O painel à esquerda ilustra fibras nervosas (axônios, telodendros e dendritos) no córtex. A partir da substância branca (s.b.), fibras de *input* específicas para modalidade (S) terminam na camada IV; fibras de *input* inespecíficas (NS) terminam especialmente nas camadas superficiais. O painel central da ilustração exibe neurônios individuais, como são visualizados com o método de coloração pela prata, de Golgi. O neurônio característico do córtex cerebral tem forma piramidal. Observe que os neurônios piramidais (P) têm um dendrito apical que ascende até a superfície, dendritos basais radialmente orientados e um axônio isolado (a) que avança até a substância branca. O painel à direita ilustra corpos celulares neuronais nas diferentes camadas do córtex cerebral (I até VI), como aparecem num corante de Nissl. (Modificada de Crosby EC, Humphrey T, Lauer EW. *Correlative Anatomy of the Nervous System*. New York: The Macmillan Co., 1962.)

das superficiais. Essas fibras produzem excitação de fundo, como uma forma de alertar as colunas corticais. Aferentes específicos, ou outro tipo de fibra, transportam a informação específica para modalidade com a qual a coluna está funcionalmente envolvida. As fibras fazem sinapses nos pequenos neurônios da camada granular interna, que funcionam como interneurônios para distribuição da excitação por toda a coluna.

O *output* da coluna cortical provém predominantemente de neurônios piramidais, que enviam seus axônios até a substância branca. Neurônios superficiais enviam axônios até regiões vizinhas do córtex (fibras de associação curtas) até o hemisfério cerebral contralateral (fibras comissurais), ou até regiões distantes do mesmo hemisfério (fibras de associação longas).

Cerebelo

A superfície cerebelar exibe **fólios** (cristas estreitas) separadas por **sulcos**. A superfície está revestida por substância cinzenta, chamada **córtex cerebelar**. A substância branca está localizada profundamente ao córtex, e três pares bilaterais de núcleos cerebelares estão incrustados na substância branca (Fig. 6.25).

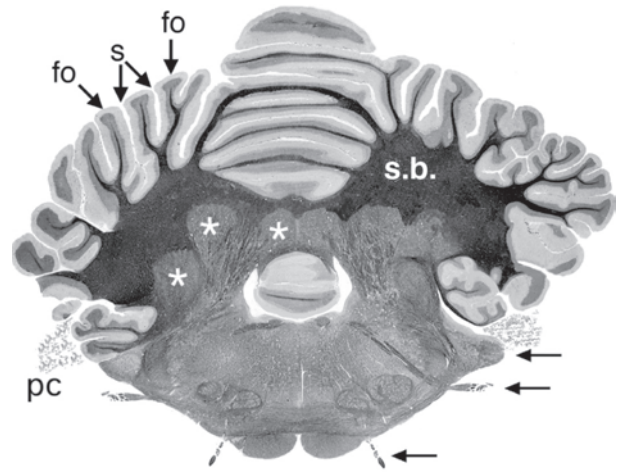


FIGURA 6.25 Secção transversal através de um metencéfalo canino. O cerebelo (acima) está unido ao tronco cerebral (abaixo). A superfície cerebelar exibe elevações chamadas **fólios** (fo) separadas por **sulcos** (s). O córtex cerebelar (a substância cinzenta superficial) aparece em duas tonalidades por causa de uma camada molecular com escassa celularidade que reveste uma camada granular com celularidade densa. Três núcleos cerebelares (*) estão localizados nos dois lados e de forma profunda à substância branca (s.b.). O tronco cerebral exibe tratos de substância branca, núcleos de substância cinzenta, regiões em que ocorre mescla da substância branca e substância cinzenta, além de raízes de nervos cranianos emergentes (setas). Em cada lado, a ponta do plexo coroide (pc) pode ser observada no interior do espaço subaracnoide circunjacente.

O córtex cerebelar pode ser dividido em três camadas (Fig. 6.26). A **camada molecular**, composta predominantemente de **neurópilo**, é a mais superficial. A **camada de células granulosas**, situada junto à substância branca, exibe células granulosas densamente compactadas (pequenos neurônios com núcleos heterocromáticos). Em virtude da compactação extremamente densa das células granulosas, o cerebelo contém cerca de cinco vezes mais neurônios que o córtex cerebral. Por fim, uma camada simples de grandes corpos celulares está localizada na superfície das camadas celulares molecular e granulosa. Essa é a chamada **camada de células piriformes** (camada de células de Purkinje).

Os **neurônios piriformes** (células de Purkinje) enviam axônios até a substância branca para fazer sinapses em neurônios dos núcleos cerebelares. Cada neurônio piriforme exibe uma árvore dendrítica elaborada que se projeta até a camada molecular (Fig. 6.27) e faz mais de 200.000 contatos sinápticos com axônios das células granulosas. Axônios das **células granulosas** penetram na camada molecular, bifurcam-se, avançam longitudinalmente no interior de um fólio e fazem sinapses em numerosas árvores dendríticas dos neurônios piriformes. Outro neurônio do córtex cerebelar é chamado **célula em cesto**, porque seus ramos terminais formam “cestos” que circundam corpos celulares de neurônios piriformes adjacentes. Os corpos celulares das células em cesto se localizam na camada molecular profunda; seus axônios avançam transversalmente no fólio e inibem neurônios piriformes lateralmente posicionados.

Dois tipos principais de fibras de *input* entram no córtex cerebral. Um tipo (fibras ascendentes) possui ramos terminais que “escalam” nas árvores dendríticas piriformes, e cada fibra faz numerosas sinapses *em passant* em uma árvore dendrítica. Células granulosas vizinhas enviam dendritos para fazer sinapses com

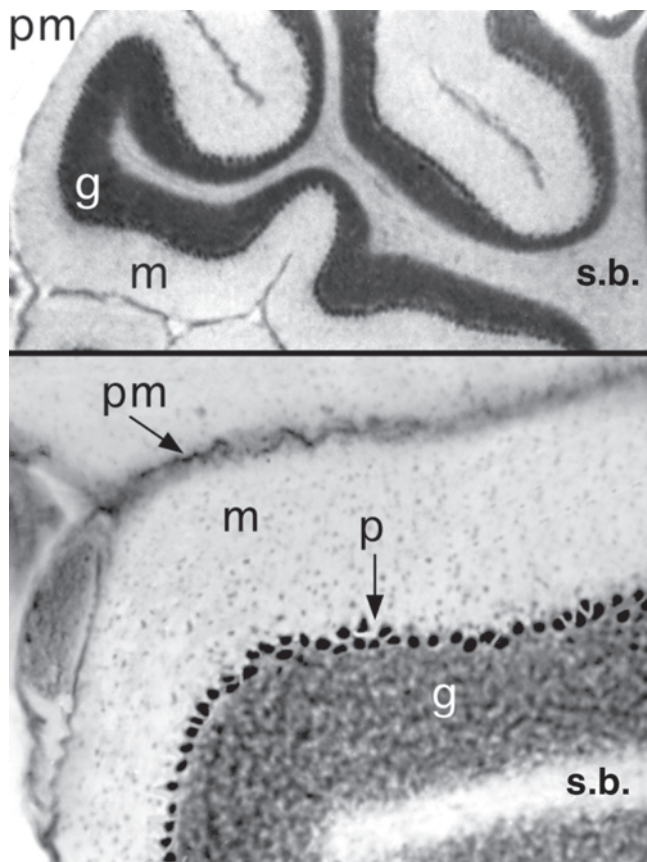


FIGURA 6.26 Duas micrografias ópticas do córtex cerebral em diferentes ampliações (porco). Corante de Nissl. **Superior:** a substância branca (s.b.) se estende até o centro de um fólio cerebelar. O córtex que reveste a substância branca exhibe uma camada celular densa (g) e uma camada relativamente acelular (m). Pia-máter (pm) reveste a superfície cerebelar e se estende até os sulcos que separam os fólhos ($\times 15$). **Inferior:** o córtex cerebral, situado entre a substância branca (s.b.) e a pia-máter (pm) é composto por três camadas. Da parte mais profunda até a superfície: camada celular granular (g); camada celular piriforme (p); e camada molecular (m) ($\times 55$).

cada expansão terminal e, dessa forma, é criado um complexo sináptico chamado **glomérulo**.

O cerebelo regula o tônus muscular, a postura e o movimento, de modo que esses efeitos são expressos num padrão coordenado apropriado. O cerebelo opera da seguinte maneira: os neurônios de núcleos cerebelares são espontaneamente ativos; enviam seus axônios para fora do cerebelo para que excitam neurônios cerebrais responsáveis por iniciar a postura e o movimento. O **input** ao cerebelo é proveniente desses neurônios cerebrais e de proprioceptores musculares e articulares. Fibras de **input** excitam núcleos cerebelares e regiões específicas do córtex cerebelar. Células granulares excitatórias e células em cesto inibitórias interagem, para que seja produzido um padrão localizado de neurônios piriformes ativos no córtex cerebelar. Axônios dos neurônios piriformes – o único **output** proveniente do córtex – inibem os neurônios dos núcleos cerebelares. Assim, o córtex cerebelar compara de forma contínua o início do movimento com o desempenho do movimento, e regula a execução do movimento inibindo seletivamente a influência excitatória generalizada dos núcleos cerebelares.

Medula espinal

A medula espinal de forma cilíndrica pode ser dividida em segmentos que são demarcados pelo surgimento bilateral de raízes dorsais e ventrais de nervos espinhais. Uma secção transversal da medula espinal apresenta um **canal central** circundado por um perfil em forma de H de substância branca, que, por sua vez, está circundado por substância branca (Fig. 6.28). A medula espinal está dividida no plano mediano por uma **fissura mediana ventral** e por um **septo mediano dorsal** (o septo é substituído por uma fissura na metade caudal da medula). A medula e, particularmente, a substância cinzenta espinhal estão aumentadas em segmentos que inervam os membros, pois a inervação dos membros exige maior quantidade de tecido nervoso.

A substância cinzenta espinhal contém três categorias de neurônios: interneurônios (contidos no interior da substância cinzenta, e conectando neurônios aferentes e eferentes), neurônios de projeção (que projetam axônios através de tratos da substância branca até o cérebro) e neurônios eferentes (que enviam axônios até as raízes ventrais). Um grupo de corpos celulares de neurônios relacionados é chamado **núcleo** (p. ex., o núcleo intermediolateral se compõe de corpos celulares de neurônios pré-ganglionares simpáticos). Algumas vezes, a substância cinzenta espinhal é subdividida em 10 lâminas definidas (nas secções histológicas comuns, os limites das lâminas não ficam diferenciados).

Bilateralmente, a substância cinzenta espinhal é constituída por colunas cinzetas dorsais e ventrais conectadas por substância cinzenta intermediária. Nas secções transversais, em geral os perfis das colunas cinzetas são chamados **cornos**. O corno ou **coluna cinzenta ventral** contém neurônios eferentes somáticos que inervam os músculos esqueléticos. O corno ou **coluna cinzenta dorsal** contém interneurônios e neurônios de projeção nos quais os neurônios aferentes primários fazem sinapses para transmissão de informações sensitivas relacionadas à dor, temperatura, pressão, toque etc. A substância cinzenta intermediária exhibe neurônios viscerais. Nos segmentos toracolombares, está presente um corno ou **coluna cinzenta lateral** que contém neurônios pré-ganglionares simpáticos (núcleo intermediolateral).

A substância branca espinhal se compõe de fibras que formam tratos ascendentes e descendentes juntamente com fibras que entram, provenientes das raízes dorsais, ou saem para as raízes ventrais. Os tratos ascendentes terminam no cérebro. Axônios dos tratos descendentes têm origem no cérebro e fazem sinapses principalmente em interneurônios no interior da substância cinzenta. Axônios aferentes das raízes dorsais penetram na substância branca num sulco dorsolateral, terminando em especial na coluna cinzenta dorsal. Axônios de neurônios eferentes saem ventrolateralmente, como fibras da raiz ventral.

Bilateralmente, a substância branca espinhal é dividida em três regiões anatómicas. O **funículo dorsal** está localizado entre a linha média e as inserções da raiz dorsal. O **funículo ventral** situa-se entre a linha média e as inserções das raízes ventrais. O **funículo lateral** está posicionado entre as inserções das raízes dorsais e ventrais.

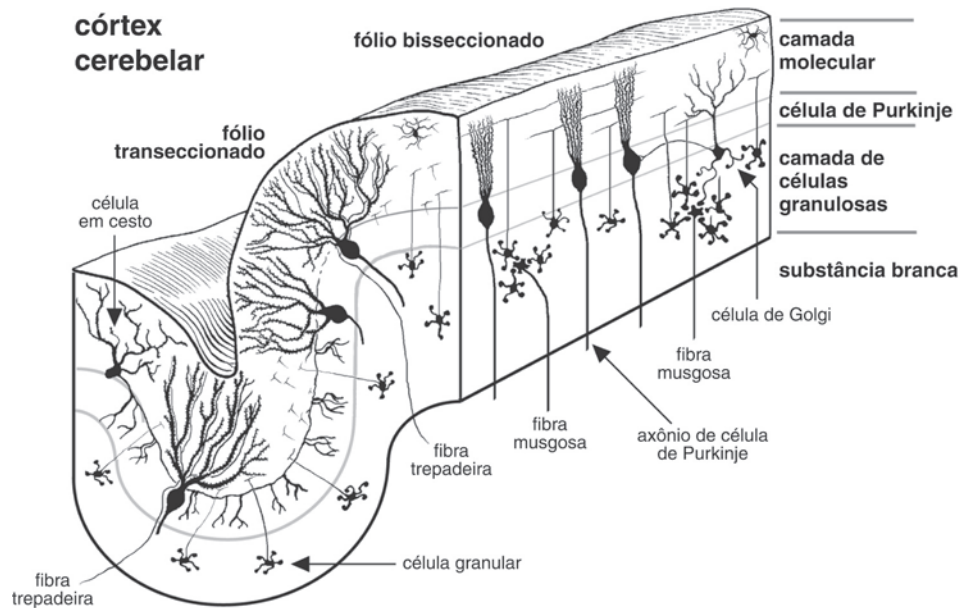


FIGURA 6.27 Diagrama esquemático do córtex cerebelar. As três camadas do córtex (assinaladas à direita da figura) estão ilustradas em vistas bisseccionada (lado direito) e transeccionada (lado esquerdo) de um fólio. A camada molecular do córtex cerebelar se compõe de processos neuronais juntamente com alguns neurônios estrelados pequenos (acima, à direita, não indicado). A camada celular piriforme (de Purkinje) exhibe corpos celulares de neurônios celulares piriformes, que enviam seus neurônios na substância branca. A árvore dendrítica das células piriformes é achatada e tem orientação perpendicular ao eixo longitudinal do fólio. A camada das células granulares está compactada com pequenos neurônios celulares granulares que enviam axônios até a camada molecular, para que se formem sinapses nos dendritos das células piriformes. Dois outros neurônios são a célula de Golgi (extrema direita) e a célula em cesto (extrema esquerda). A célula de Golgi (uma célula estrelada grande) é um interneurônio inibitório localizado na parte superior da camada das células granulares. A célula em cesto, um neurônio inibitório localizado na parte mais profunda da camada molecular, possui ramos axonais que formam “cestos” em torno dos corpos celulares piriformes. A substância branca cerebelar se compõe de axônios de células piriformes que deixam o córtex e dois tipos de aferentes corticais: fibras musgosas e fibras trepadeiras. A fibra musgosa faz contato sináptico com dendritos das células granulares; a terminação musgosa constitui o centro de um glomérulo sináptico. As fibras trepadeiras fazem muitos contatos sinápticos em uma árvore dendrítica da célula de Purkinje. (Modificada de Jenkins TW. *Functional Mammalian Neuroanatomy*. 2. ed., Philadelphia: Lea & Febiger, 1978.)

MENINGES, VASOS SANGUÍNEOS E LÍQUIDO CEREBOESPINAL

Meninges

O cérebro, a medula espinal e as raízes dos nervos periféricos estão envoltos por uma série de bainhas de tecido conjuntivo chamadas **meninges**. As meninges também circundam todo o nervo óptico (que é tecido do SNC). Elas contêm líquido cerebrospinal e constituem uma barreira protetora. A inflamação das meninges resulta numa doença denominada meningite.

Tradicionalmente, são descritas três camadas meníngeas, desde o plano mais superficial até o mais profundo: dura-máter, aracnoide e pia-máter (Fig. 6.29). Às vezes, a **dura-máter** é chamada **paquimeninge**, por ser espessa e forte. A **aracnoide** e a **pia-máter** são coletivamente conhecidas como **leptomeninges**, por serem delicadas e estarem conectadas tanto embriologicamente como fisicamente. Um **espaço subaracnoide**, que contém líquido cerebrospinal, separa a aracnoide da pia-máter.

A dura-máter contém feixes colagenosos espessos e fibras elásticas orientados longitudinalmente na dura espinal, porém mais irregularmente na dura craniana. A dura-máter também apresenta fibrócitos, nervos e vasos linfáticos e sanguíneos. A superfície interna da dura-máter é revestida por numerosas camadas de fibrócitos

achatados, aos quais aderem as células externas da membrana aracnoide. Embora não exista espaço subdural, a hemorragia pode resultar no acúmulo de sangue entre camadas de fibrócitos (hematoma subdural), dando a falsa impressão de um espaço subdural.

A **dura-máter espinal** é circundada por um espaço epidural que separa a dura-máter do periósteo que reveste o canal vertebral. Fibras colagenosas e elásticas na dura espinal estão orientadas paralelamente ao eixo longitudinal da coluna vertebral, proporcionando à dura resistência à tração longitudinal, rigidez e a propriedade do relaxamento.

A **dura-máter craniana** é composta de duas lâminas. A lâmina interna é comparável à dura-máter espinal; a lâmina externa funciona como periósteo para a cavidade craniana. As duas lâminas ficam distintas apenas onde a lâmina interna se separa da lâmina externa para formar partições entre partes do cérebro (Fig. 6.29). Espaços revestidos de endotélio, chamados **seios venosos duros**, estão presentes nos locais de separação entre as lâminas interna e externa. O sangue venoso drena para os seios, que resistem ao colapso por causa de suas paredes rígidas.

A aracnoide (i. e., membrana aracnoide) consiste em camadas externas de fibrócitos achatados e, em sua parte interna, de fibrócitos achatados e frouxamente dispostos, associados com pequenos feixes de fibras colagenosas. **Trabéculas aracnoides** são

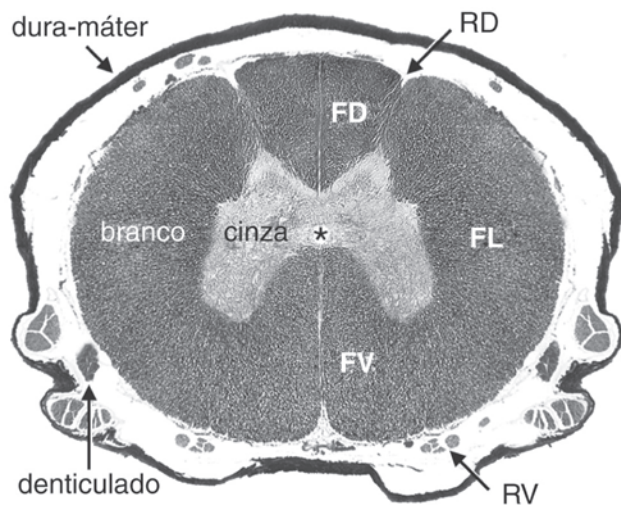


FIGURA 6.28 Secção transversal através de uma medula espinal canina na região torácica média (corada com azul Luxol e hematoxilina). O canal central (*) está circundado por substância cinzenta em forma de borboleta (cinza), que está circundada por substância branca corada em escuro (branco). Nesse segmento torácico, a substância cinzenta mostra um pequeno corno dorsal, um corno lateral sutil e um grande corno ventral, bilateralmente. Meninges e raízes nervosas transeccionadas estão externas à substância branca. Em sentido bilateral, está evidente um processo de ligamento denticulado (*denticulado*) entre a pia-máter e a dura-máter.

A medula espinal está dividida em metades bilaterais por uma fissura mediana ventral e um sulco e septo medianos dorsais. Em cada metade, a substância branca está dividida em três regiões: funículo dorsal (FD), funículo lateral (FL) e funículo ventral (FV). Um sulco dorsolateral conspícuo, onde raízes dorsais (RD) podem entrar, separa os funículos dorsal e lateral. O limite entre os funículos lateral e ventral está demarcado pelo surgimento das raízes ventrais (RV).

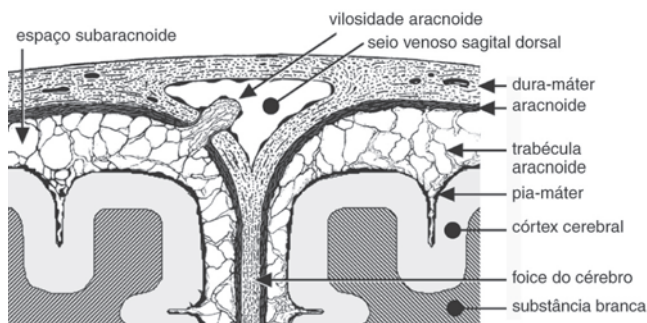


FIGURA 6.29 Ilustração esquemática das relações meníngeas na linha média dorsal da cavidade craniana. A lâmina interna da dura-máter serve de separação da lâmina externa (periosteal) e forma uma partição, a foice do cérebro (*falx cerebri*), entre os hemisférios cerebrais. A separação também circunda um seio venoso revestido por células endoteliais (para o qual ocorre drenagem venosa). A aracnoide se funde com fibrócitos achatados que revestem a superfície interna da dura-máter. Trabéculas aracnoides se conectam com a pia-máter ao atravessarem o espaço subaracnoide, que está ocupado por líquido cerebrospinal. O líquido é drenado para o sangue venoso através de vilosidades aracnoides que se expandem ou entram em colapso, dependendo do diferencial de pressão presente. (Adaptada de Weed LH. The absorption of cerebrospinal fluid into the venous system. *Am J Anat* 1923;31:191-221.)

delgados cordões da aracnoide interna que atravessam o espaço subaracnoide e estabelecem uma continuidade com a pia-máter. **Vilosidades aracnoides** são projeções microscópicas da aracnoide que penetram nas paredes de seios venosos duros e funcionam como válvulas unidirecionais para drenagem do líquido cerebrospinal (Fig. 6.29). Quando a pressão do líquido cefalorraquidiano excede a pressão sanguínea sinusal, as vilosidades aracnoides se expandem para facilitar a transferência do líquido para a corrente sanguínea. As vilosidades entram em colapso para evitar o refluxo do sangue, quando a pressão venosa excede a pressão no líquido cerebrospinal. O líquido cerebrospinal também pode drenar para linfáticos de nervos periféricos.

A pia-máter é uma camada altamente vascularizada que cobre a medula espinal e o cérebro, revestindo todos os sulcos e fissuras. Essa meninge se caracteriza por amplos espaços intercelulares que contêm quantidades variáveis de fibras colagenosas entrelaçadas e finas redes elásticas com alguns fibrócitos, linfócitos e mastócitos. Uma lâmina basal separa o colágeno da pia-máter da membrana glial limitante subjacente (processos astrocíticos). Em sua superfície externa, a pia está coberta por uma camada de fibrócitos achatados.

Juntamente com a aracnoide, a pia-máter limita o espaço subaracnoide, que contém líquido cerebrospinal. O espaço subaracnoide como um todo, inclusive as superfícies de nervos e vasos que atravessam o espaço, é revestido por fibrócitos achatados unidos por zônulas de aderência. Os fibrócitos são capazes de fagocitose, e macrófagos são esporadicamente encontrados no revestimento do espaço subaracnoide. Visto que a camada fibrocítica que reveste o espaço subaracnoide não possui uma lâmina basal, é possível uma troca limitada de líquido, pequenas moléculas e células imunocompetentes entre o líquido cerebrospinal e os compartimentos da aracnoide e da pia-máter.

Ao longo de cada superfície mediolateral da medula espinal, um aumento na quantidade do colágeno da pia-máter cria um ligamento alongado, chamado **ligamento denticulado**. Uma série periódica de projeções se estende lateralmente a partir do ligamento e se fixa à dura-máter espinal (Fig. 6.28). Assim, ligamentos denticulados bilaterais atuam promovendo a suspensão da medula espinal no interior da dura-máter, de modo que a medula espinal fica completamente circundada pelo líquido cerebrospinal no interior do espaço subaracnoide.

À medida que as raízes nervosas convergem para formar nervos cranianos e espinhais nos forames cranianos e intervertebrais, ocorre uma transição das meninges que circundam a raiz nervosa para um tecido conjuntivo neural que circunda os nervos. Os fibrócitos achatados das leptomeninges têm continuidade pelas células epitelioides do perinêurio. A dura-máter tem continuidade por perinêurio e epinêurio fibrosos. O colágeno da pia-máter tem continuidade pelo endonêurio.

Vasos sanguíneos

Os vasos sanguíneos no espaço subaracnoide são revestidos por tecido leptomeníngeo derivado das trabéculas aracnoides ou da pia-máter (Fig. 6.30). Quando um vaso penetra no SNC, fica circundado por um **espaço perivascular** (i. e., o espaço situado

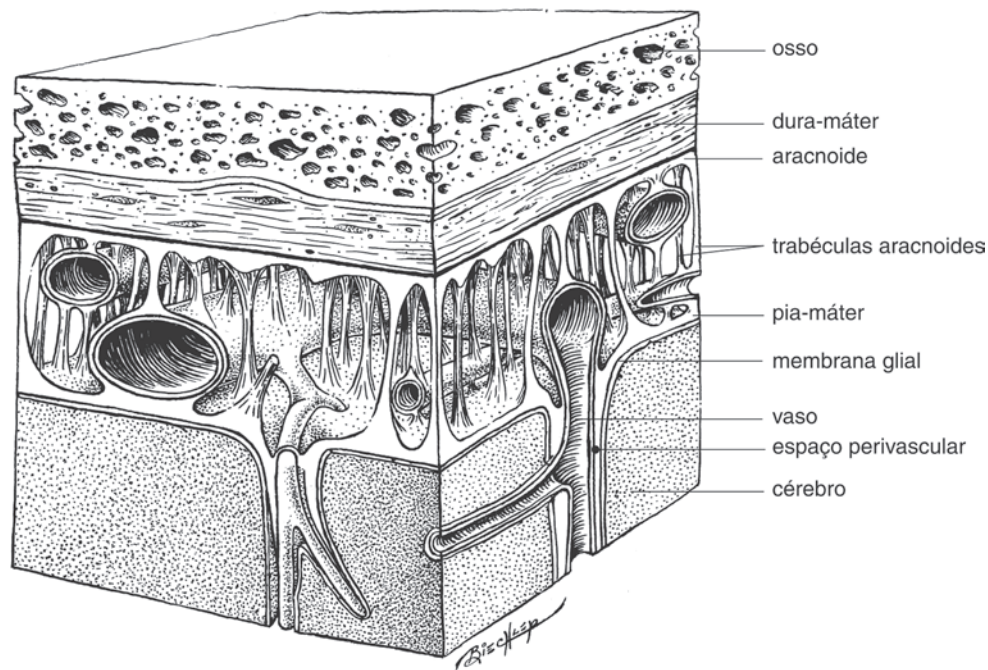


FIGURA 6.30 Ilustração esquemática mostrando meninges cranianas e o espaço perivascular em torno dos vasos. Todo o espaço subaracnoide, que inclui as superfícies dos vasos, está recoberto pelas leptomeninges (aracnoide e pia-máter). O espaço perivascular, que está presente entre a membrana glial limitante e a parede vascular, está preenchido com fibras colagenosas da pia-máter.

entre a parede do vaso e a membrana glial limitante). O espaço persiste até o nível de pequenos vasos, onde a lâmina basal associada à membrana glial limitante se funde com lâmina basal vascular. Leptomeninges, particularmente as fibras colagenosas da pia-máter, preenchem o espaço perivascular. Assim, não há um espaço óbvio, exceto quando está preenchido com células inflamatórias em condições patológicas.

A comunicação entre espaços perivasculares e o espaço subaracnoide fica bloqueada por uma barreira contínua de células leptomeníngeas, formadas por células nas superfícies dos vasos que se unem às células da superfície da pia-máter.

Em contraste com a maioria das células endoteliais no corpo, as células endoteliais dos capilares do SNC geralmente não são fenestradas, e são interligadas por junções estreitas. Essas características endoteliais são responsáveis pela **barreira hematoencefálica**, que impede a difusão de moléculas hidrofílicas provenientes da corrente sanguínea para o SNC (moléculas polares devem ser especificamente transportadas para o SNC). A influência trófica das projeções podálicas terminais dos astrócitos em contato com a lâmina basal que circunda os capilares do SNC induz as células endoteliais do CNS a se tornarem não fenestradas e a se interligarem por junções estreitas. Não existe uma barreira hematoencefálica no neonato ou nos poucos locais no cérebro do adulto, onde são encontradas células ependimárias modificadas (plexos coróides e órgãos circunventriculares).

Uma barreira hematoencefálica também está presente nos nervos periféricos. Capilares no interior do endonéu de nervos periféricos (mas não de gânglios) exibem zônulas de oclusão. Células

epitelioides perineurais que circundam fascículos nervosos também possuem zônulas de oclusão. Essas junções apertadas estabelecem uma barreira hematonervosa para moléculas hidrofílicas.

Líquido cerebrospinal

O **líquido cerebrospinal** é produzido por plexos coróides nos ventrículos cerebrais. Ocorre formação de uma região de cada parede ventricular pela **tela coróide**, uma denominação que se refere ao epêndima em contato com a pia-máter, sem intervenção de tecido nervoso. Um **plexo coróide** surge da tela coróide na forma de uma massa de vilosidades que, coletivamente, forma um crescimento em forma de tufo felpudo que se estende até o ventrículo. Cada vilosidade é formada pela vasculatura pial em tecido conjuntivo frouxo revestida por células ependimárias modificadas, chamadas **epitélio do plexo coróide**. Embora os capilares do plexo coróide tenham células endoteliais fenestradas, as células epiteliais do plexo coróide são interligadas por zônulas de oclusão próximas às suas superfícies luminais. Essas junções estreitas contribuem para a formação de uma **barreira hemato-cerebrospinal** que regula o grau de penetração de proteínas e agentes farmacológicos no líquido cerebrospinal.

O líquido cerebrospinal é produzido pelo epitélio do plexo coróide por meio de um processo que envolve secreção ativa de Na^+ . As células epiteliais do plexo coróide exibem vesículas pinocíticas, que têm origem na base de cada célula e migram na direção da superfície luminal. Em concordância com sua localização entre dois compartimentos líquidos circulantes (o sangue e o lí-

quido cerebrospinal), o epitélio do plexo coroide está envolvido em numerosos processos de troca que atendem ao cérebro com nutrientes e hormônios ou o liberam de compostos e metabólitos deletérios. O plexo coroide também participa na modulação cerebral neuromoral e nas interações neuroimunes; com isso, contribuem significativamente para a manutenção da homeostase cerebral.

O líquido cerebrospinal flui através dos ventrículos cerebrais. O líquido deixa os ventrículos se exteriorizando por meio de aberturas laterais do quarto ventrículo e ingressando no espaço subaracnoide, onde circunda o cérebro e a medula espinal. Além de oferecer a proteção física de um tampão líquido, o líquido cerebrospinal serve de compensação pela ausência de linfáticos no SNC, porque as grandes moléculas do espaço extracelular desse sistema são capazes de transitar entre células endoteliais, chegando ao líquido cerebrospinal.

Células dendríticas são uma subclasse de células apresentadoras de antígeno fundamentais no processo de iniciação e regulação da imunidade adaptativa contra patógenos e tumores (ver Capítulo 8). Estudos recentes sugeriram que células dendríticas estão presentes em meninges, plexos coróides e líquido cerebrospinal normais, mas ausentes a partir do parênquima cerebral normal. Uma inflamação do SNC é acompanhada pelo recrutamento de células dendríticas do sangue, até o tecido cerebral afetado. É provável que células dendríticas presentes em diferentes compartimentos do SNC desempenhem um papel importante na defesa contra infecções desse sistema, mas também podem contribuir para recidivas ou cronicidade da inflamação do SNC e para a desagregação da tolerância a autoantígenos desse sistema. A manipulação do recrutamento de células dendríticas e de seu funcionamento no interior do SNC pode representar uma nova estratégia no tratamento de doenças neuroinflamatórias.

LEITURAS SUGERIDAS

- Bergman RA, Afifi AK, Heidger PM Jr. *Atlas of Microscopic Anatomy*. 2nd Ed. Philadelphia: WB Saunders, 1989.
- Bruni JE. Ependymal development, proliferation, and functions: a review. *Microsc Res Tech*. 1998;41:2–13.
- Calakos N, Scheller RH. Synaptic vesicle biogenesis, docking, and fusion: a molecular description. *Physiol Rev* 1996;76:1–29.
- Choquet D, Triller A. The role of receptor diffusion in the organization of the postsynaptic membrane. *Nat Rev Neurosci* 2003;4:251–265.
- Cooper JR, Bloom FE, Roth RH. *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*. 7th Ed. New York: Oxford University Press, 1996.
- Dong Y, Benveniste EN. Immune function of astrocytes. *Glia* 2001;36:180–190.
- Dyer CA. The structure and function of myelin: from inert membrane to perfusion pump. *Neurochem Res* 2002;27:1279–1292.
- Fawcett DW. *A Textbook of Histology*. 12th Ed. Philadelphia: WB Saunders, 1994.
- Fields RD, Stevens-Graham B. New insights into neuron-glia communication. *Science* 2002;298:556–562.
- Friedman EM, Irwin MR. Modulation of immune cell function by the autonomic nervous system. *Pharmacol Ther* 1997;74:27–38.
- Hansson E, Ronnback L. Glial neuronal signaling in the central nervous system. *FASEB J* 2003;17:341–348.
- Kazarinova-Noyes K, Shrager P. Molecular constituents of the node of Ranvier. *Mol Neurobiol*. 2002;26:167–182.
- Kerschensteiner M, Stadelmann C, Dechant G, et al. Neurotrophic cross-talk between the nervous and immune systems: implications for neurological diseases. *Ann Neurol* 2003;53:292–304.
- Kurosinski P, Gotz J. Glial cells under physiologic and pathologic conditions. *Arch Neurol* 2002;59:1524–1528.
- Jones EG. The nervous tissue. In: Weiss L, ed. *Cell and Tissue Biology*. 6th Ed. Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 1988.
- Junqueira LC, Carneiro J, Kelly RO. *Basic Histology*. 8th Ed. Norwalk, CT: Appleton & Lange, 1995.
- Krsti c RV. *General Histology of the Mammal*. New York: Springer-Verlag, 1985.
- Larocca JN, Rodriguez-Gabin AG. Myelin biogenesis: vesicle transport in oligodendrocytes. *Neurochem Res* 2002;27:1313–1329.
- Messlinger K. Functional morphology of nociceptive and other fine sensory endings (free nerve endings) in different tissues. *Prog Brain Res* 1996;113:273–298.
- Morgan CW. Axons of sacral preganglionic neurons in the cat: I. Origin, initial segment, and myelination. *J Neurocytol* 2001;30:523–544.
- Mountcastle VB. Introduction. Computation in cortical columns. *Cereb Cortex* 2003;13:2–4.
- Nimchinsky EA, Sabatini BL, Svoboda K. Structure and function of dendritic spines. *Annu Rev Physiol* 2002;64:313–353.
- Orlin JR, Osen KK, Hovig T. Subdural compartment in pig. A morphologic study with blood and horseradish peroxidase infused subdurally. *Anat Rec* 1991;230:22–37.
- Pannese E. *Neurocytology. Fine Structure of Neurons, Nerves Processes, and Neuroglial Cells*. New York: Thieme Medical Publishers, 1994.
- Parri R, Crunelli V. An astrocyte bridge from synapse to blood flow. *Nat Neurosci* 2003;6:43–50.
- Pashenkov M, Teleshova N, Link H. Inflammation in the central nervous system: the role for dendritic cells. *Brain Pathol* 2003;13:23–33.
- Peters A, Palay SL, Webster HD. *The Fine Structure of the Nervous System: Neurons and Supporting Cells*. 3rd Ed. New York: Oxford University Press, 1991.
- Segal M. Changing views of Cajal's neuron: the case of the dendritic spine. *Prog Brain Res* 2002;136:101–107.
- Shepherd GM, Raastad M, Andersen P. General and variable features of varicosity spacing along unmyelinated axons in the hippocampus and cerebellum. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002;99:6340–6345.
- Sternberg SS. *Histology for Pathologists*. New York: Raven Press, 1992.
- Sternini C. Organization of the peripheral nervous system: autonomic and sensory ganglia. *J Invest Dermatol Symp Proc* 1997;2:1–7.
- Stevens, B, Porta, S, Haak LL, et al. Adenosine: a neuron-glial transmitter promoting myelination in the CNS in response of action potentials. *Neuron* 2002;36:855–868.
- Strazielle N, Ghersi-Egea JF. Choroid plexus in the central nervous system: biology and physiopathology. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000;59:561–574.
- von Bohlen und Halbach O, Unsicker K. Morphological alterations in the amygdala and hippocampus of mice during ageing. *Eur J Neurosci* 2002;16:2434–2440.

Sistema cardiovascular

JOHANNA PLENDL

Vasos sanguíneos

Relações de estrutura-função dos vasos sanguíneos

Organização estrutural geral dos vasos sanguíneos

Endotélio vascular

Artérias

Artérias elásticas

Artérias musculares

Microvasculatura

Arteríolas

Capilares

Vênulas

Anastomoses arteriovenosas

Veias

Pequenas veias

Veias médias

Grandes veias

Vasos sanguíneos especializados

Receptores sensitivos

Corpo carotídeo

Seio carotídeo

Coração

Endocárdio

Miocárdio

Epicárdio e pericárdio

Sistema de condução cardíaca

Vasos sanguíneos, vasos linfáticos e nervos cardíacos

Vasos linfáticos

Capilares linfáticos

Vasos linfáticos pequenos e médios

Vasos linfáticos grandes e dutos coletores

Quase todos os tecidos e órgãos de animais domésticos são permeados por uma rede de passagens tubulares que conduzem os componentes mais fluidos do corpo. O sangue, altamente celular e viscoso, flui através do **sistema vascular sanguíneo**, enquanto a linfa relativamente acelular e aquosa transita pelo **sistema vascular linfático**. Em mamíferos domésticos, o sistema vascular sanguíneo forma arcos circulatórios que partem do coração e retornam para o órgão. O sistema vascular linfático forma canais de drenagem, que se unem às veias principais no estreito torácico; através desses vasos o líquido tecidual acumulado retorna ao sangue circulante.

O sangue e a linfa fluem por causa dos gradientes de pressão existentes nos lúmens de suas respectivas redes vasculares. Esses gradientes de pressão têm origem em diversas forças, como a gravidade, a ação de bombeamento do coração e os movimentos das partes musculoesqueléticas do corpo. A pressão no interior dos tubos vasculares difere da pressão externa, e os gradientes de pressão resultantes, junto às forças de cisalhamento do fluxo dos fluidos, provavelmente determinam a estrutura das diversas partes tubulares formadoras do sistema vascular.

VASOS SANGUÍNEOS

Relações de estrutura-função dos vasos sanguíneos

Os vasos sanguíneos da **macrovasculatura** são visíveis a olho nu e incluem artérias elásticas, musculares e veias acompanhantes. Artérias da macrovasculatura transportam o sangue desde o coração até a **microvasculatura**, que é composta de arteríolas, metarteríolas, capilares, vênulas, e anastomoses arteriovenosas. Atuando como vasos de retorno da macrovasculatura, as veias transportam então o sangue desde a microvasculatura em retorno ao coração.

Os vasos sanguíneos são comumente definidos por sua posição no circuito vascular. São também caracterizados, do ponto de vista histológico, por sua estrutura individual, que reflete as forças particulares suportadas durante o fluxo sanguíneo e os mecanismos de controle da função vascular. As artérias controlam o fluxo até a microvasculatura, onde o sangue flui de modo lento e pode o parar de maneira intermitente, porque a pressão sanguínea é apenas ligeiramente superior ou está abaixo da pressão contrária exercida pelos tecidos circunjacentes. Nas veias, a velocidade do

fluxo sanguíneo retorna a pelo menos metade da pressão sanguínea das artérias correspondentes, mas a pressão sanguínea fica reduzida.

As contrações dos ventrículos cardíacos constituem a maior força impulsora para a circulação sanguínea. As espessas **artérias elásticas** de condução, como a aorta, recebem a primeira carga de sangue decorrente de cada contração, durante a qual tanto a velocidade como a pressão de fluxo atingem seus picos. A elevada pressão do sangue cardíaco bombeado para fora do coração durante a contração dos ventrículos cardíacos (sístole) é em grande parte absorvida pela distensão das paredes arteriais altamente elásticas. No momento da dilatação ventricular (diástole), a tensão nas paredes arteriais baixa enquanto mantém a pressão sanguínea, e o volume de sangue é distribuído pelas **artérias musculares**. Esses vasos conduzem o sangue até órgãos ou partes corporais específicas e eventualmente para os ramos mais diminutos da árvore arterial, as **arteríolas**. A velocidade de fluxo diminui de forma gradual à medida que um número cada vez maior de ramos distributivos expande consideravelmente o volume sanguíneo vascular, mas a pressão nas arteríolas musculares permanece elevada. O efluxo periférico é regulado pela divisão simpática do sistema nervoso autonômico, que determina a contração ou relaxamento das células da musculatura lisa nas paredes dessas artérias.

Com frequência, as artérias elásticas, musculares e arteríolas são chamadas respectivamente de **grandes artérias**, **artérias médias** ou **pequenas artérias**. Numa base anatômica comparativa, essa última nomenclatura é confusa, pois uma artéria elástica de um gato pode ter menor calibre do que uma artéria muscular de um ruminante grande. Mas numa mesma espécie, é válida a suposição de uma relação entre estrutura e diâmetro relativo.

A partir da árvore arterial, os vasos se abrem em volumosas redes de túbulos pequenos e de paredes uniformemente delgadas chamadas **capilares**. No fígado, medula óssea e em certas glândulas endócrinas, os capilares são denominados **sinusoides**. O volume sanguíneo total nos capilares e sinusoides é muito maior do que nas arteríolas, de tal modo que a velocidade do fluxo sanguíneo diminui de metros por segundo na árvore arterial para menos de 1 mm por segundo nos capilares. As forças de cisalhamento geradas pelo fluxo sanguíneo viscoso no interior das arteríolas estreitas diminuem a pressão sanguínea até excederem a pressão do líquido tecidual circunjacente em 10 mmHg ou menos. Assim, os capilares opõem apenas forças em pequena escala e, portanto, podem ter paredes delgadas, estruturadas com base simplesmente celular. As trocas entre o sangue e os tecidos ocorrem no interior da rede capilar e também através da parede das vênulas pós-capilares, que exibem uma estrutura comparável.

O sangue proveniente dos capilares e sinusoides retorna ao coração através das **veias**. Veias de maior calibre, em geral classificadas simplesmente como **veias pequenas**, **veias médias**, ou **veias grandes**, formam árvores vasculares inversas que são análogas – e na maioria dos casos paralelas – às árvores arteriais. Consequentemente, artérias e suas veias acompanhantes são visualizadas numa posição adjacente umas às outras na maioria das secções histológicas. É comum um nervo e, em alguns casos, um vaso linfático poderem ser visualizados junto com vasos sanguíneos pareados. No entanto, há exceções específicas, como o que ocorre no pulmão, onde artérias e veias se agrupam de forma independente.

Considerando que as veias recebem o sangue de capilares de baixa pressão, esses vasos apresentam pouca pressão residual decorrente da ação bombadora do coração. Contudo, as veias resistem às pressões causadas pela gravidade e pelos tecidos circunjacentes como um músculo. O fluxo do sangue através das veias é causado pela mínima pressão do sangue que flui desde os capilares para as veias e pelas diferenças de pressão com os tecidos circunjacentes. Esse fluxo fica otimizado por uma série de **válvulas** nas veias longas das extremidades, que facilitam o movimento do sangue na direção do coração.

Os pequenos gradientes de pressão no interior das veias propiciam velocidades relativamente baixas do fluxo, em comparação com a velocidade de fluxo nas artérias. Mas os canais venosos são grandes em comparação com aqueles das artérias acompanhantes; consequentemente, a velocidade de fluxo através dos dois tipos diferentes de vasos é a mesma.

Considerando que as veias são mais calibrosas que as artérias, elas contêm perto de metade do volume sanguíneo total no corpo, e o estado contrátil das paredes das grandes veias é um determinante importante do volume vascular total.

Organização estrutural geral dos vasos sanguíneos

As paredes de todos os vasos sanguíneos mais calibrosos que os capilares se compõem de três camadas concêntricas de túnicas – uma **túnica interna** (íntima), uma **túnica média**, e uma **túnica externa** (adventícia) (Fig. 7.1). Artérias e veias são diferenciadas umas das outras com base na composição das diversas túnicas, particularmente a túnica média (Fig. 7.2).

A **túnica interna** (túnica íntima) está revestida com epitélio escamoso simples conhecido como **endotélio** e sua lâmina basal subjacente. Uma **camada subendotelial** inclui colágeno e fibras elásticas, fibrócitos e, em alguns vasos, células musculares lisas. A camada mais externa da túnica interna é a **membrana elástica interna**. Essa membrana é um folheto de elastina dotado de hiatos que permitem a difusão de nutrientes até a túnica média; a camada está totalmente ausente nas veias menores e é delgada ou inconspícua nas veias maiores. Com frequência a membrana elástica interna não é distinta ao microscópio óptico, mas pode ser facilmente identificada ao microscópio eletrônico (Fig. 7.3). A túnica caracteriza-se como interna avascular e é alimentada via transporte transendotelial de substâncias provenientes do sangue circulante.

A **túnica média** consiste em diversas camadas musculares lisas num arranjo helicoidal, entremeadas com um número variável de lâminas elásticas, fibras elásticas e fibras de colágeno. A maior parte da metade interna da túnica média recebe nutrientes da túnica interna. O restante é fornecido pelos **vasa vasorum** (pequenos vasos sanguíneos que irrigam a parede vascular). Uma **membrana elástica externa**, similar em termos estruturais à membrana elástica interna, é nitidamente diferenciável apenas nas artérias musculares mais calibrosas (Fig. 7.1).

Na **túnica externa** (adventícia), há predomínio de fibras elásticas de colágeno, e podem estar presentes células musculares lisas. Essa túnica também contém **vasa vasorum** que se estendem até as camadas da túnica média (Fig. 7.4). Nervos vasomotores (**nervi vasorum**) formam plexos na túnica externa da maioria dos

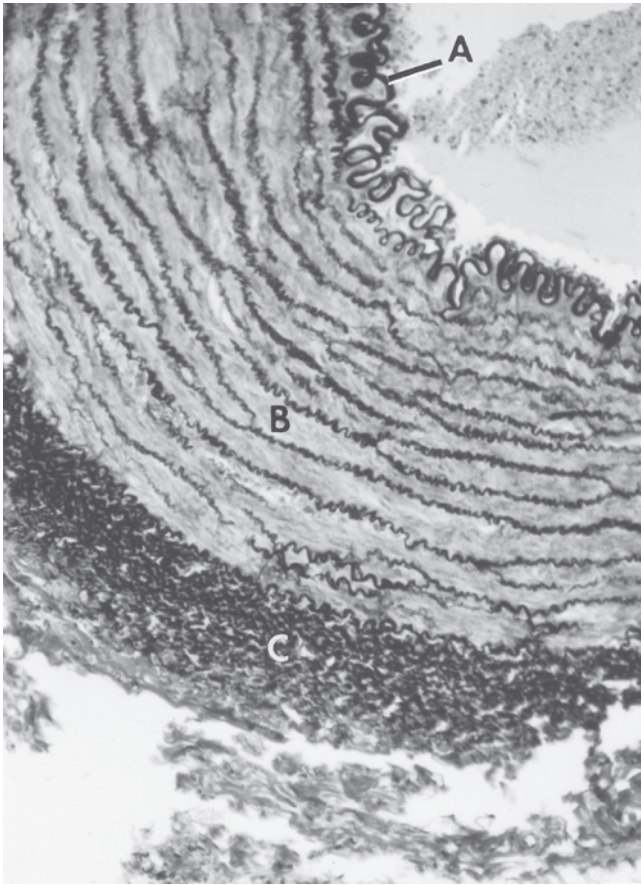


FIGURA 7.1 Seção transversal através de parte da parede de uma artéria muscular canina. A camada mais conspícua da túnica interna é a membrana elástica interna (A); a túnica média é composta de várias camadas alternadas de células musculares lisas e lamelas ou fibras elásticas (B). Na túnica externa, há predomínio de fibras elásticas (C). Corante elástico de Verhoeff ($\times 130$).

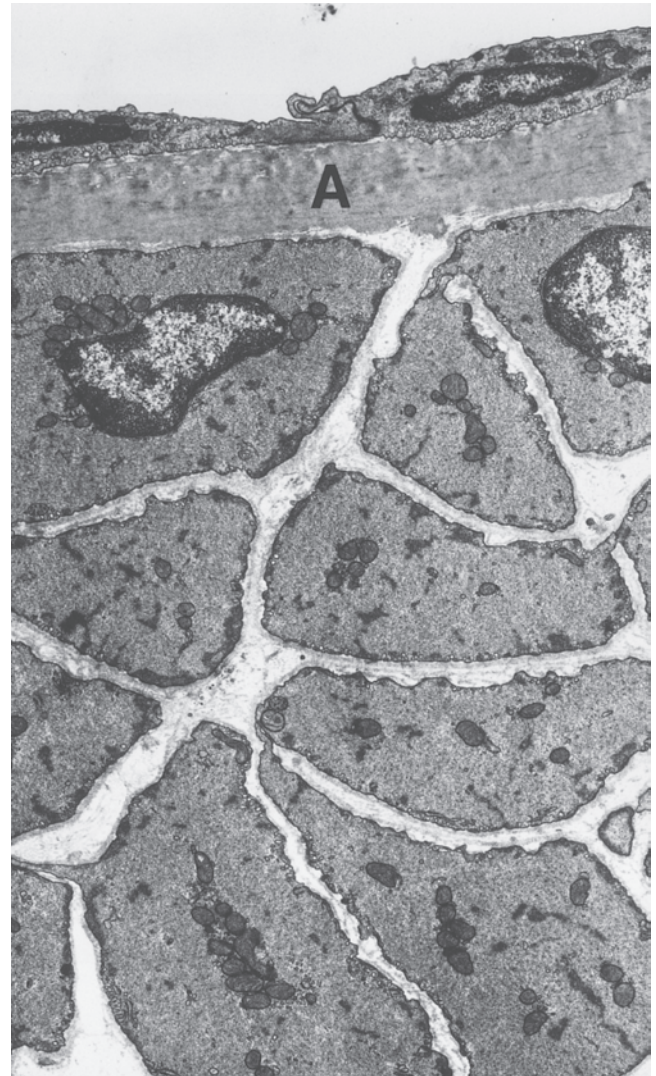


FIGURA 7.3 Micrografia eletrônica mostrando parte da parede de uma artéria muscular (rato). O endotélio repousa numa membrana elástica interna espessa (A). As células musculares lisas da túnica média estão circundadas por uma lâmina basal, e fibrilas de colágeno estão presentes nos espaços intercelulares ($\times 7.800$).

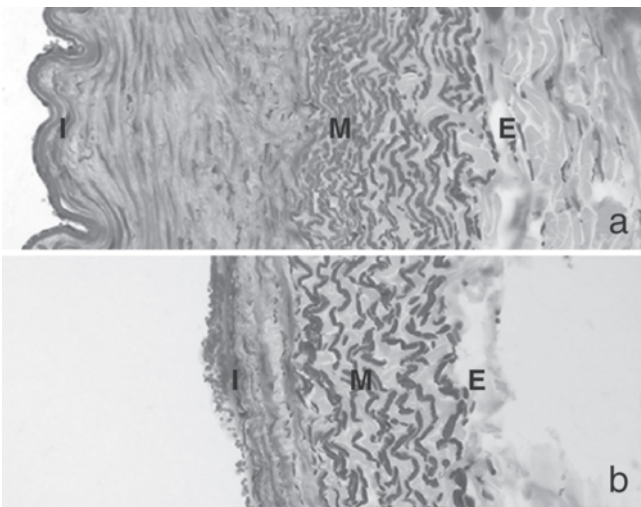


FIGURA 7.2 Seção transversal através de parte da artéria (a) e veia (b) femoral canina. Diferenciação entre artérias e veias com base na espessura da parede vascular e nas diferenças na composição das túnicas, particularmente a túnica média (M). Túnica interna (I); túnica externa (E). Resorcina-fucsina ($\times 400$).

vasos sanguíneos. Alguns axônios penetram a túnica média e células musculares lisas terminais (Fig. 7.5).

Endotélio vascular

O endotélio vascular está interposto entre o sangue na circulação e os tecidos ou órgãos circunjacentes. Foi demonstrado que células endoteliais interagem de maneira funcional com outras células, por meio de muitos mecanismos complexos. O citoesqueleto endotelial, uma rede complexa de microtúbulos, filamentos intermediários e microfilamentos de actina, combina-se para mudar e transduzir sinais entre células e regular a forma celular (Fig. 7.6).

As células endoteliais manifestam grande heterogeneidade. Observa-se heterogeneidade morfológica dessas células em artérias *versus* veias; ela pode ser demonstrada por cilindros de corrosão que exibem detalhes do endotélio. Nas artérias, as células endoteliais

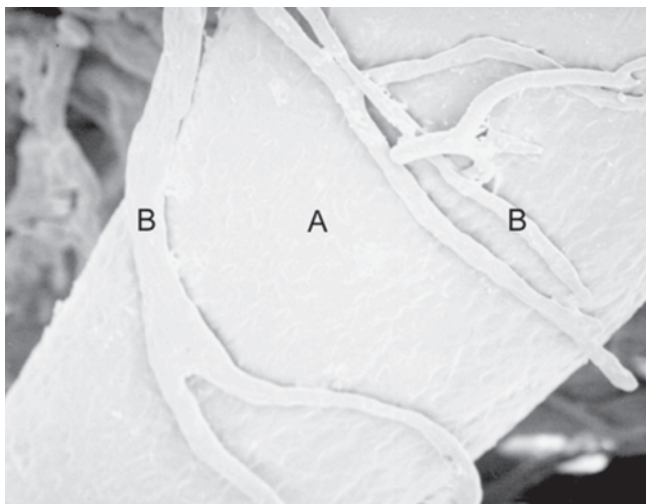


FIGURA 7.4 Micrografia eletrônica de um cilindro de microcorrosão demonstrando uma veia pododérmica bovina (A) com vasa vasorum acompanhantes (B) (x 220). (Cortesia do Dr. R. Hirschberg, Berlim.)

são comumente muito longas e se situam de modo paralelo ao eixo longitudinal do vaso (Fig. 7.7). Por outro lado, células endoteliais de veias e capilares são mais arredondadas e não tão orientadas.

Estudos imuno e glicoistoquímicos levaram à identificação de receptores específicos para espécie, órgão e idade em células endoteliais. A seletividade na “semeadura” de células metastásicas provenientes de tumores e a especificidade para o local do direcionamento (*homing*) linfocítico são exemplos de aderência preferencial à superfície da célula endotelial. São testemunhos da complexidade do endotélio: a heterogeneidade estrutural (p.ex., a presença ou ausência de certas organelas celulares como os corpos de Weibel-Palade [feixes de microtúbulos em forma de bastões na Fig. 7.8], diferenças na síntese de enzimas ou citocinas específicas e variabilidade na produção de produtos regulatórios vasculares como prostaglandinas).

Artérias

Artérias elásticas

A túnica interna das artérias elásticas é frequentemente mais espessa do que a interna de outros tipos de artérias (Fig. 7.9). As células endoteliais com frequência apresentam forma semelhante a um tijolo. A camada subendotelial contém células musculares lisas, fibroblastos, fibras de colágeno, em particular com orientação longitudinal, e numerosas fibras elásticas finas. Nos grandes

mamíferos domésticos, essa camada é particularmente espessa. Em geral a membrana elástica interna está dividida em lamelas que podem se fundir com as lâminas elásticas da túnica média.

A túnica média é a mais espessa das três túnicas da parede vascular, consistindo principalmente de lâminas elásticas fenestradas com arranjo concêntrico (Fig. 7.10). As células musculares lisas se situam entre lâminas adjacentes, às quais estão aderidas por fibrilas de colágeno. A substância fundamental amorfa é basofílica, por causa da grande quantidade de glicosaminoglicanos sulfatados. Todas as fibras intercelulares e a substância fundamental da média são sintetizadas pelas células musculares lisas. Com o aumento da distância do coração, diminui o número de células musculares lisas na túnica média das artérias elásticas e a quantidade de tecido elástico. A membrana elástica externa está ausente ou não pode ser diferenciada.

Na túnica externa, há predomínio de feixes de fibras de colágeno dispostos longitudinalmente, que estão entremeados com algumas fibras elásticas e fibroblastos. O entrelaçamento das fibras de colágeno limita a expansão elástica do vaso.

A transição de artérias elásticas para artérias musculares pode ocorrer de forma gradual ou pode ser abrupta. No cão, artérias renais musculares típicas surgem imediatamente em ângulos retos da aorta abdominal elástica. É comum as artérias carótidas, femurais, vertebrais e braquiais terem início como artérias elásticas, transformando-se gradualmente no tipo muscular em regiões periféricas. O local da zona de transição para cada vaso varia de acordo com a espécie e mesmo em cada animal considerado individualmente.

Artérias musculares

A túnica interna das artérias musculares é constituída pelo endotélio com uma camada subendotelial delgada subjacente composta de fibras de colágeno e fibras elásticas. Em grandes artérias musculares, estão presentes alguns fibroblastos e células musculares lisas. Com a diminuição do diâmetro dos vasos, a camada subendotelial torna-se gradualmente mais delgada. A membrana elástica interna, espessa e conspicua (Figs. 7.1 e 7.3) possui fenestrações através das quais processos citoplasmáticos das células endoteliais fazem contato com o músculo liso da túnica média. O tono dos vasos sanguíneos é determinado pelo músculo liso e também pela função endotelial. Os dois tipos celulares interagem de maneira dinâmica na regulação do diâmetro dos vasos sanguíneos.

As artérias musculares são caracterizadas por uma túnica média espessa, composta principalmente por células musculares lisas na forma de envoltórios circulares ou helicoidais com espessura de três até mais de 40 camadas celulares, além de fibras de co-

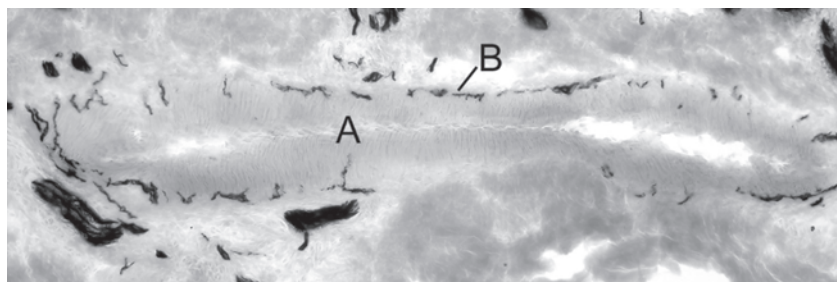


FIGURA 7.5 Secção longitudinal através de uma arteríola pododérmica bovina (A). Nervi vasorum (B) formam um plexo em torno do vaso e poucos axônios penetram na túnica média. Acetilcolinesterase contraincorada com fast red nuclear (x 100). (Cortesia do Dr. S. Buda, Berlim.)

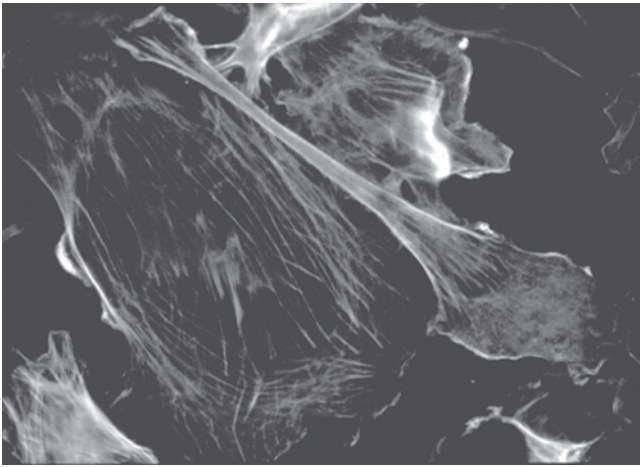


FIGURA 7.6 Citoesqueleto de células endoteliais, cultivadas *in vitro* e marcadas por imunocitoquímica (i. e., um anticorpo monoclonal antiactina acoplado à fluoresceína) ($\times 600$).

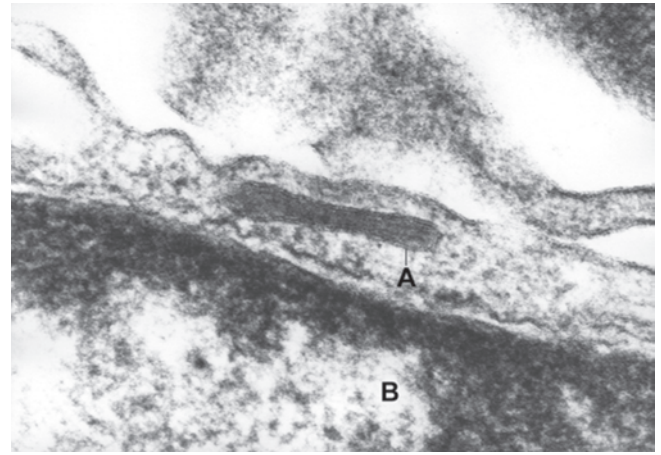


FIGURA 7.8 Micrografia eletrônica de uma célula endotelial suína da coróide, que contém o chamado corpo de Weibel-Palade (A), em seção longitudinal. Esses feixes de microtúbulos específicos do endotélio estão localizados no citoplasma. Núcleo celular (B) ($\times 150.000$).

lágno (Figs. 7.1, 7.3 e 7.10). A membrana elástica externa exibe descontinuidade frequente, e nem sempre pode ser definida com clareza. Essa estrutura consiste em uma malha densa de fibras elásticas adjacente à túnica externa (Fig. 7.1).

A túnica externa compõe-se de fibras de colágeno, fibroblastos e fibras elásticas que diminuem em número com a redução do diâmetro do vaso.

Quando tecidos vivos são preparados para fixação, ou quando um animal morre, as artérias musculares se contraem consideravelmente, e o sangue é forçado a deixar o lúmen arterial para se situar na circulação venosa com maior capacidade de expansão. A túnica interna, inclusive a membrana elástica interna subjacente, e a membrana elástica externa ficam projetadas em pregas longitudinais. Por essa razão, os perfis de seção transversal de artérias musculares na maioria das preparações histológicas exibem lúmens re-

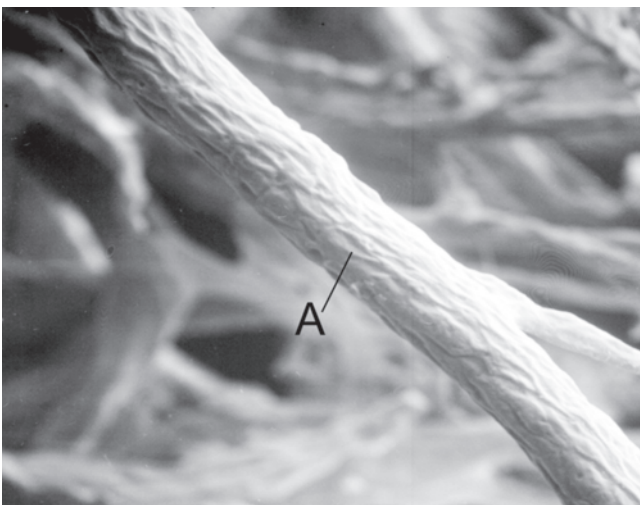


FIGURA 7.7 Micrografia eletrônica de varredura de um cilindro de microcorrosão ilustrando uma artéria pododérmica bovina com *imprints* celulares endoteliais alongados (A) situados paralelamente ao eixo longitudinal do vaso ($\times 320$). (Cortesia do Dr. R. Hirschberg, Berlin.)

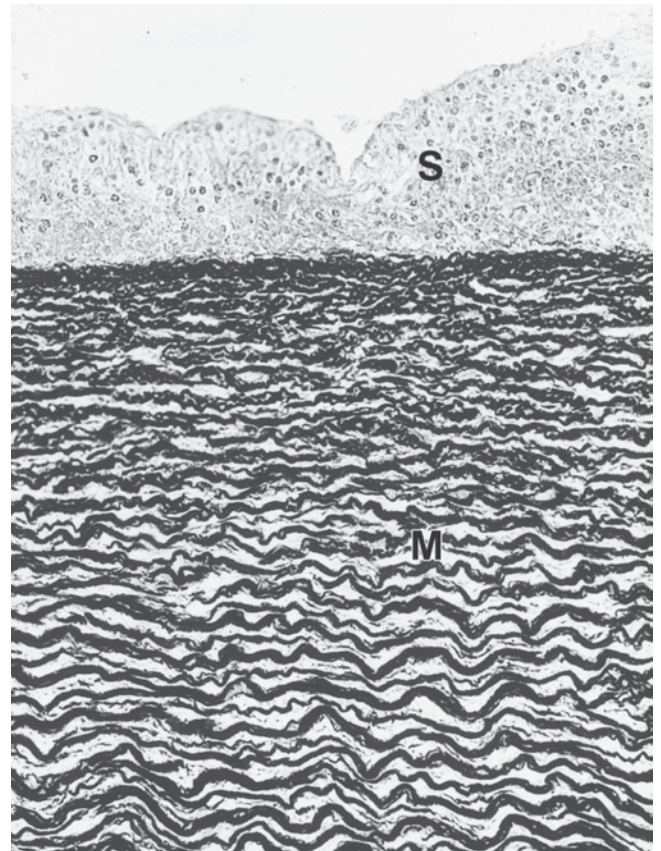


FIGURA 7.9 Seção transversal através de parte da parede da aorta torácica equina. Uma camada subendotelial particularmente espessa (S) contém muitas fibras elásticas com orientação longitudinal. Na túnica média (M), predominam as lâminas elásticas. Corante de Resorcina-fucsina-van Gieson ($\times 50$). (Cortesia de A. Hansen.)

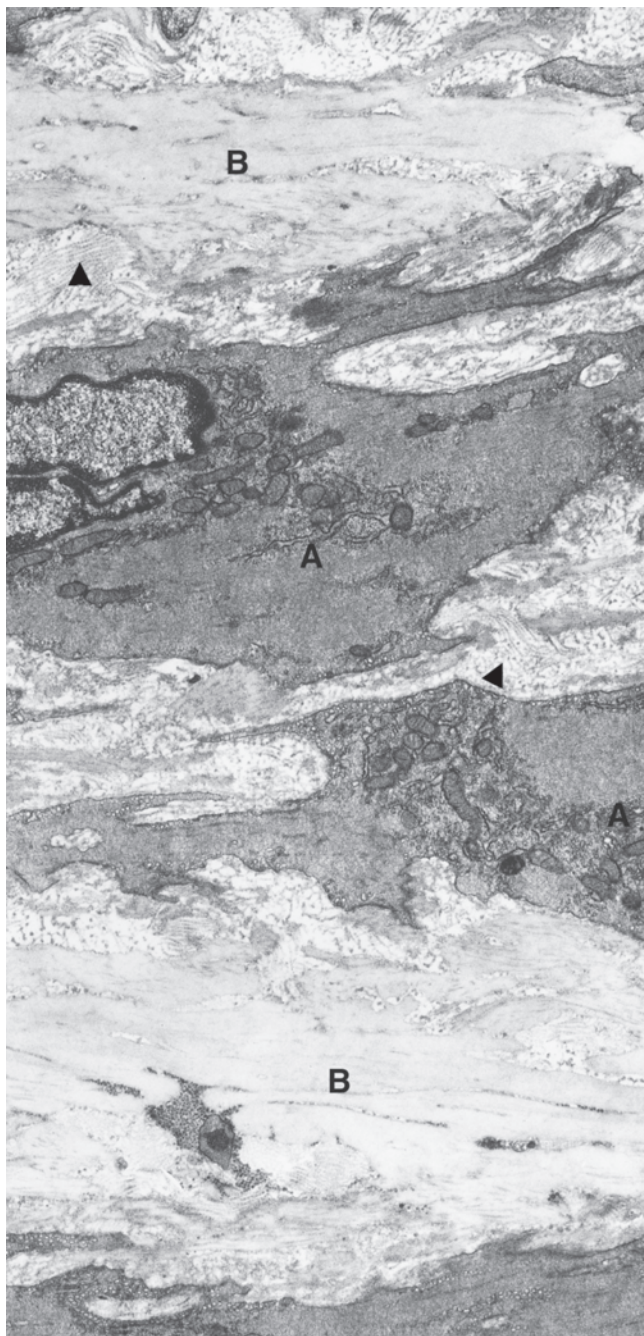


FIGURA 7.10 Micrografia eletrônica de parte da túnica média da aorta (rato). Células musculares lisas (A) circundadas por fibrilas de colágeno (pontas de seta) alternadas com lâminas elásticas (B) ($\times 9.000$).

lativamente pequenos contendo pouco sangue, as membranas elásticas têm aspecto franzido e as células endoteliais assumem forma de tijolo (Fig. 7.1).

Microvasculatura

Em sua forma mais simples, a microvasculatura compreende arteríolas aferentes que conduzem até redes capilares drenadas por vênulas eferentes. Podem existir *shunts* (i. e, derivações) entre arteríolas e vênulas na forma de anastomoses arteriovenosas ou de canais centrais que criam um fluxo preferencial através de leitos

capilares. Em muitos órgãos, a microvasculatura apresenta características arquiteturais e estruturais singulares. É possível encontrar exemplos de uma microcirculação excepcionalmente intrincada e extremamente convoluta nos pulmões, cascos e garras (Fig. 7.11).

Arteríolas

A túnica interna das arteríolas é constituída por endotélio, uma camada subendotelial delgada de colágeno e fibras elásticas (que está ausente nas arteríolas menores) e uma membrana elástica interna. A membrana elástica interna é fenestrada e eventualmente desaparece nas arteríolas menores, permitindo que os processos basais das células endoteliais estabeleçam contato direto com as células musculares lisas subjacentes da túnica média. Além de uma a três camadas de células musculares lisas, a túnica média também pode conter fibras de colágeno (Fig. 7.12). Não há membrana elástica externa. A túnica externa é composta por tecido conjuntivo frouxo.

Capilares

Capilares são túbulos de diâmetro uniforme que medem aproximadamente $8\ \mu\text{m}$ (variando de 5 a $10\ \mu\text{m}$). As paredes dos capilares são compostas por células endoteliais, uma lâmina basal associada, perícitos e uma camada adventícia fina de tecido conjuntivo que não aparece em torno dos capilares cerebrais (Figs. 7.13 e 7.14). Não existe uma túnica média.

Perícitos de capilares e de vênulas pós-capilares são células envoltas em lâmina basal que apresenta numerosos processos. Essas células são consideradas como células mesenquimatosas não diferenciadas que podem ser rapidamente estimuladas para a divisão mitótica e para que migrem em torno dos vasos ou para locais distantes. Perícitos podem desempenhar papel essencial no desenvolvimento e maturação dos vasos sanguíneos. Acredita-se que essas células se transformem em outros tipos celulares, em especial fibroblastos e células musculares lisas. Aparentemente o capilar pode se transformar, por esse mecanismo, em outros tipos de tubos vasculares, caso ocorram mudanças nas características do fluxo interno. De fato, essa descrição é compatível com o método pelo qual artérias e veias se desenvolvem durante a embriogênese. Todos os

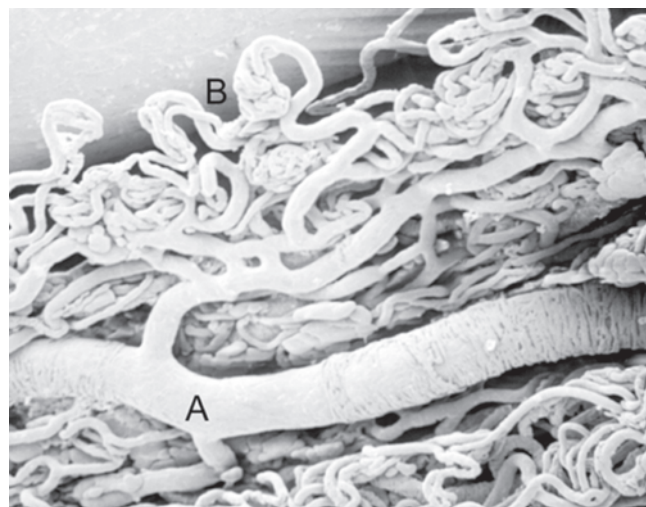


FIGURA 7.11 Micrografia eletrônica de varredura de cilindro de microcorrosão de arteríola pododérmica bovina (A) com capilares convolutos ramificantes (B) ($\times 70$). (Cortesia do Dr. R. Hirschberg, Berlin.)

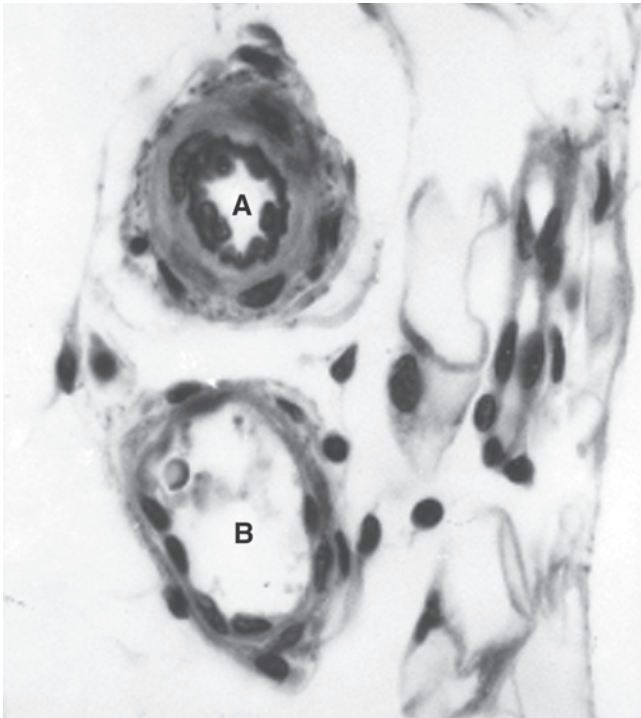


FIGURA 7.12 Secções transversais através de uma arteríola (A), com duas camadas de músculo liso na túnica média e uma vênula (B), classificada como intermediária entre pericítica e muscular por causa da presença de uma camada incompleta de músculo liso. Hematoxilina e eosina ($\times 400$). (De Dellmann HD, Carithers JR. *Cytology and Microscopic Anatomy*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1996.)

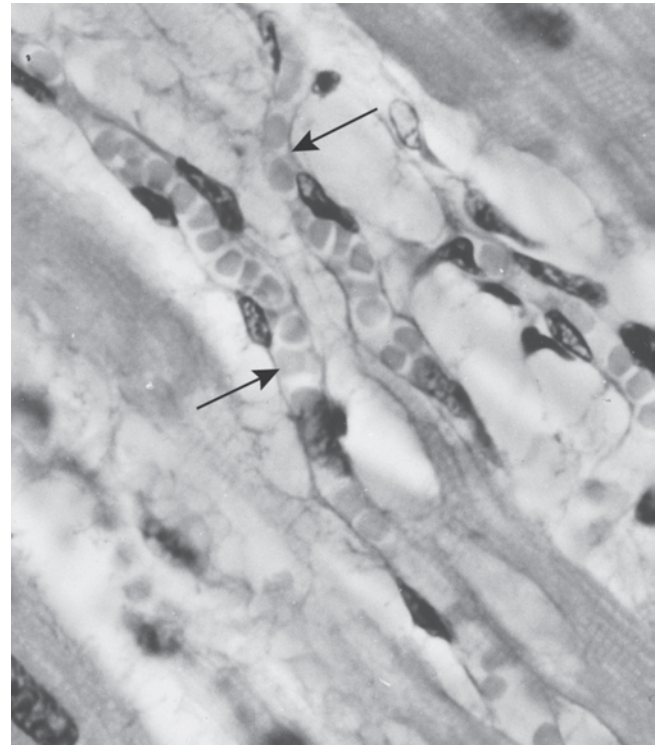


FIGURA 7.14 Capilares (setas) no miocárdio canino. Observe que as larguras variáveis dos capilares podem ser ligeiramente maiores ou menores que o diâmetro de um eritrócito. Nem sempre é possível fazer uma diferenciação nítida entre os núcleos das células endoteliais e perícitos. Hematoxilina e eosina ($\times 750$).

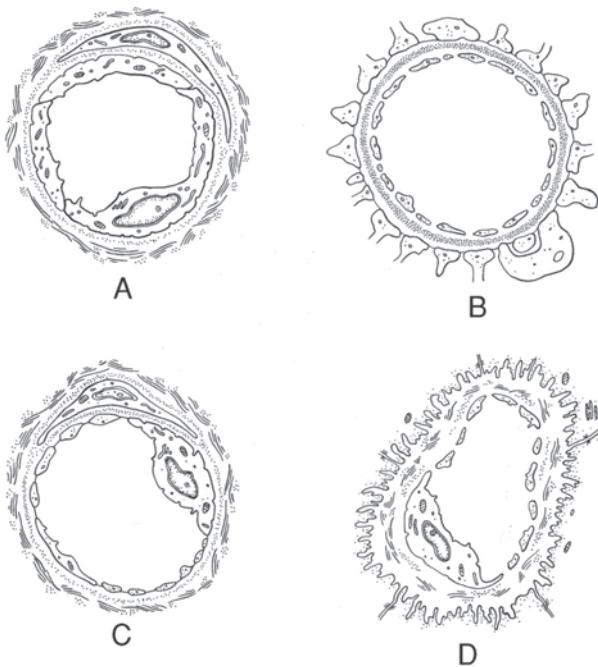


FIGURA 7.13 Ilustração das características estruturais finas dos quatro tipos de capilares: capilar contínuo (A), capilar poroso (B), capilar fenestrado (C) e sinusoide (D). Os pontos finos em torno das células endoteliais e perícitos (em A e C apenas) indicam a lâmina basal, que é particularmente espessa em capilares porosos e descontínua em sinusoides.

vasos sanguíneos têm sua origem como tubos parecidos com capilares revestidos por endotélio durante a **vasculogênese**, que é a diferenciação *de novo* dos vasos sanguíneos a partir das células precursoras mesodérmicas, ou durante a **angiogênese**, que é a formação de novos vasos sanguíneos por meio da migração e proliferação de células endoteliais a partir de vasos preexistentes. Estudos publicados recentemente demonstraram que, em presença de diversos fatores solúveis, é possível ativar ou inibir o crescimento de capilares em certos tecidos.

Os capilares formam redes chamadas **leitos capilares**, cuja densidade é reflexo das necessidades metabólicas dos diferentes órgãos. Exemplificando, os leitos capilares são mais densos nos músculos cardíaco e esquelético e relativamente menos densos nos tendões. Não existem capilares na maioria dos epitélios e das cartilagens, bem como no esmalte dental, dentina, cimento, córnea, corpo vítreo e cristalino. Também foram identificadas zonas vasculares e avasculares, nos meniscos articulares fibrocartilaginosos.

No interior dos leitos capilares, as trocas ocorrem entre o sangue circulante e o líquido intersticial; a água e substâncias hidrossolúveis deixam a extremidade arterial dos capilares. Em seguida, os líquidos voltam a ingressar na extremidade venosa do capilar e também em vênulas pós-capilares um pouco mais além. Moléculas do plasma podem deixar o lúmen do capilar por meio de transcitose através de canais transendoteliais temporários, de diafragmas monocamadas ou por difusão livre (p. ex., substâncias lipossolúveis).

Capilares contínuos, capilares fenestrados, capilares porosos e sinusoides são diferenciados por características estruturais finas da

parede do capilar. As diferenças estruturais correspondem a diferenças mensuráveis na permeabilidade do capilar. Os capilares fenestrados e porosos são os mais permeáveis, capilares neurais contínuos são os menos permeáveis e a permeabilidade dos capilares musculares contínuos está situada entre esses limites.

Capilares contínuos estão virtualmente presentes em todas as partes do organismo. Células endoteliais individuais permanecem unidas por meio de junções estreitas (Figs. 7.13A, 7.15, e 7.16). Geralmente, essas células contêm apenas algumas mitocôndrias e ribossomos, pouco retículo endoplasmático e pequenos complexos de Golgi. Vesículas transcitóticas podem ser numerosas, como nos capilares musculares (Fig. 7.15), ou escassas ou mesmo inexistentes, como nos capilares neurais.

Capilares fenestrados (capilares viscerais) ocorrem comumente no trato gastrointestinal (Fig. 7.13C e 7.17). Esse tipo de

capilar tem maior diâmetro e sua forma está adaptada às células parenquimatosas circunjacentes, das quais está separado por uma lâmina basal e por pequena quantidade de tecido conjuntivo adventício. Nesses capilares, partes das células endoteliais estão atenuadas e possuem fenestrações circulares medindo 60 a 80 nm de diâmetro. As fenestrações estão fechadas por **diafragmas em monocamadas** que são mais finos que a membrana celular (Fig. 7.17). Não existem diafragmas no rim, onde a parede do capilar é porosa (Figs. 7.13B e 7.18). As fenestrações facilitam o trânsito de substâncias através do endotélio.

Sinusoides estão presentes no fígado, medula óssea e em certas glândulas endócrinas (Fig. 7.13D). Esses vasos são maiores que outros capilares, não têm uniformidade em seu diâmetro e se modelam de modo a preencher os espaços nos limites do parênquima circunjacente. Grandes aberturas intercelulares e poros

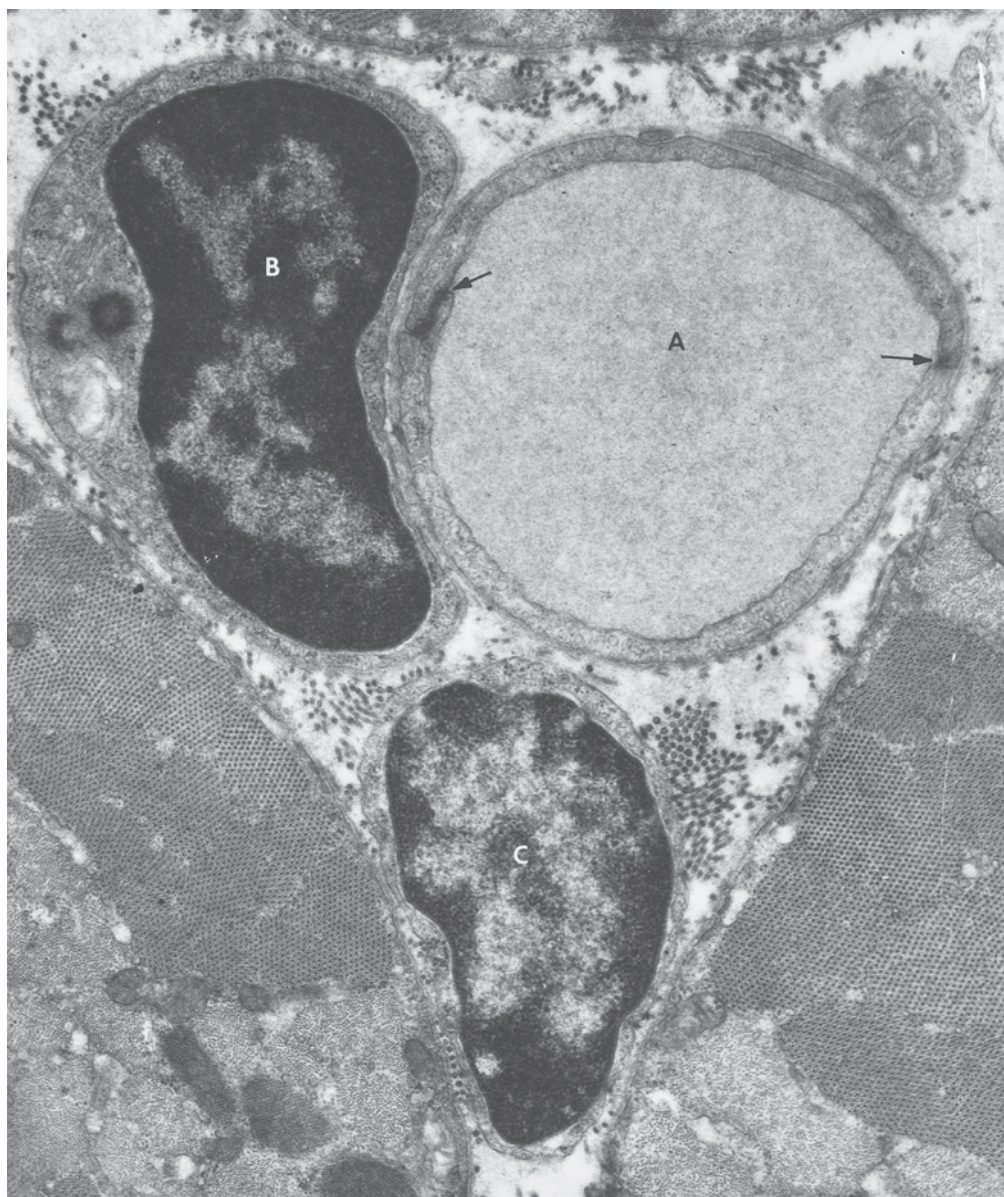


FIGURA 7.15 Micrografia eletrônica de um capilar contínuo (muscular) (A). Estão presentes junções estreitas entre as células endoteliais (setas). A lâmina basal do endotélio continua em torno do pericito adjacente (B). A célula marcada com a letra C é um fibrócito ou outro pericito. Os pontos negros entre as células são seções transversais de fibrilas de colágeno ($\times 16.000$).

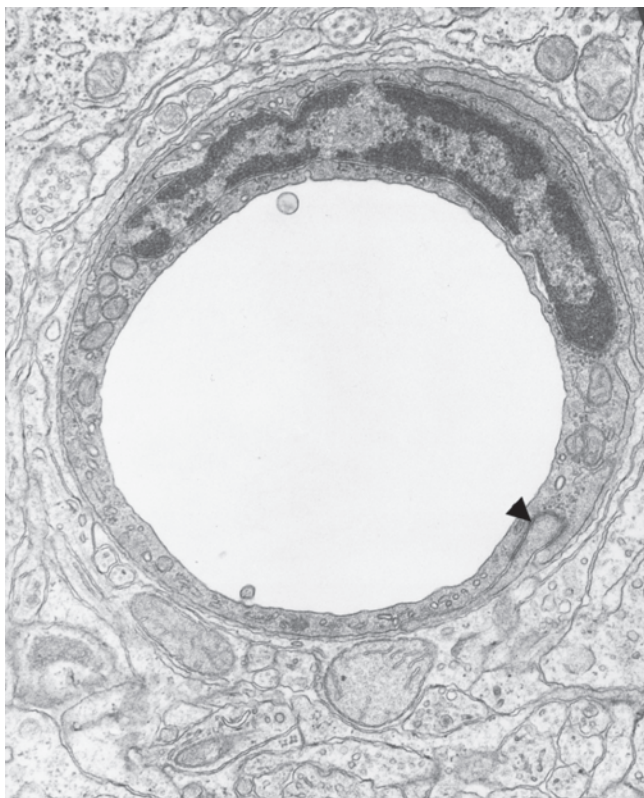


FIGURA 7.16 Micrografia eletrônica de um capilar contínuo (neural). Junções estreitas (ponta de seta) estão presentes entre células endoteliais adjacentes ($\times 21.000$).

através das células endoteliais, juntamente com uma concomitante descontinuidade ou ausência da lâmina basal circunjacente, possibilitam máxima troca entre o sangue e o parênquima que envolve o sinusóide. Com frequência células fagocíticas abrangem o lúmen dos sinusóides ou se situam fora do endotélio.

As arteríolas têm continuidade nos leitos capilares (Fig. 7.19). Cada leito capilar possui um amplo **canal central**, através do qual o sangue flui continuamente. Capilares que se ramificam a partir do canal central exibem um fluxo sanguíneo mais intermitente. A parte proximal do canal central, a **metarteríola**, é um vaso estreito circundado por grandes feixes isolados de músculo liso. A parte inicial da metarteríola está circundada por mais células musculares lisas, que formam um **esfíncter pré-capilar** que regula o fluxo sanguíneo através do leito capilar. A parte distal do canal central tem estrutura similar a outros capilares, mas não possui músculo liso na parede da metarteríola. Essa parte do canal central se esvaízia na vênula.

Vênulas

As **vênulas pós-capilares** imediatas têm estrutura similar aos capilares, mas com diâmetro maior (10 a 30 μm) (Fig. 7.19). A túnica interna é formada por células endoteliais contínuas ou fenestradas conectadas por junções estreitas incompletas, uma lâmina basal e uma camada subendotelial delgada de fibras de colágeno. Estão presentes perícitos ocasionais.

As vênulas pós-capilares têm significado funcional que não fica evidente apenas com estudos morfológicos simples. As jun-

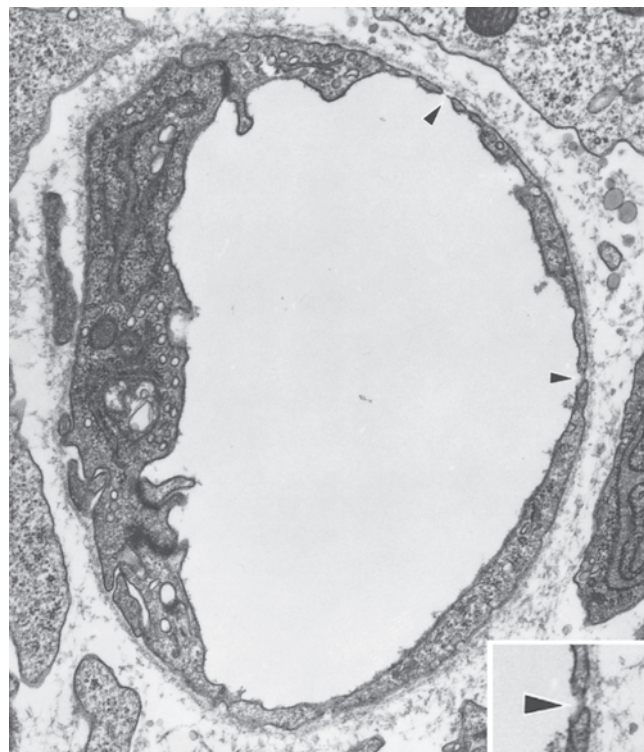


FIGURA 7.17 Micrografia eletrônica de um capilar fenestrado na lâmina própria do intestino delgado (rato). As fenestrações (pontas de seta) estão ocluídas por um diafragma monocamada ($\times 15.600$). O detalhe (abaixo, à direita) mostra um poro com um diafragma ($\times 45.000$).

ções entre as células endoteliais são mais permeáveis do que as junções nos capilares e mais sensíveis ao vazamento induzido por agentes como serotonina e histamina. Esses compostos desempenham certo papel na reação inflamatória, resultando no acúmulo de líquido extravascular excessivo, substâncias solúveis e células sanguíneas. Vênulas pós-capilares imediatas, conhecidas como **vênulas endoteliais altas**, são encontradas na maioria dos tecidos linfóides, caracterizando-se por células endoteliais especializadas envolvidas na migração de linfócitos (ver Capítulo 8).

À medida que as vênulas vão aumentando em diâmetro (30 a 50 μm), passam a se chamar **vênulas pericíticas** ou **vênulas coletoras**, nas quais os perícitos formam uma camada contínua (Fig. 7.19). Fibrócitos e fibras de colágeno formam uma delgada túnica externa. Com o aumento progressivo do diâmetro das vênulas (50 a 100 μm), os perícitos são substituídos de forma gradual por células musculares circularmente dispostas (Fig. 7.19). Quando essas células formam uma ou duas camadas completas, a vênula passa a ser conhecida como **vênula muscular** (Fig. 7.19). A túnica externa, que contém fibras elásticas e de colágeno e fibrócitos dispersos, torna-se mais conspícua. Vênulas pericíticas constituem um local delimitado para a ocorrência de trocas moleculares entre os espaços vascular e do tecido conjuntivo.

Anastomoses arteriovenosas

Conexões diretas entre arteríolas e vênulas sem que haja um leito capilar interveniente são chamadas **anastomoses arteriovenosas**. Essas anastomoses são vasos curtos, geralmente não ramifi-

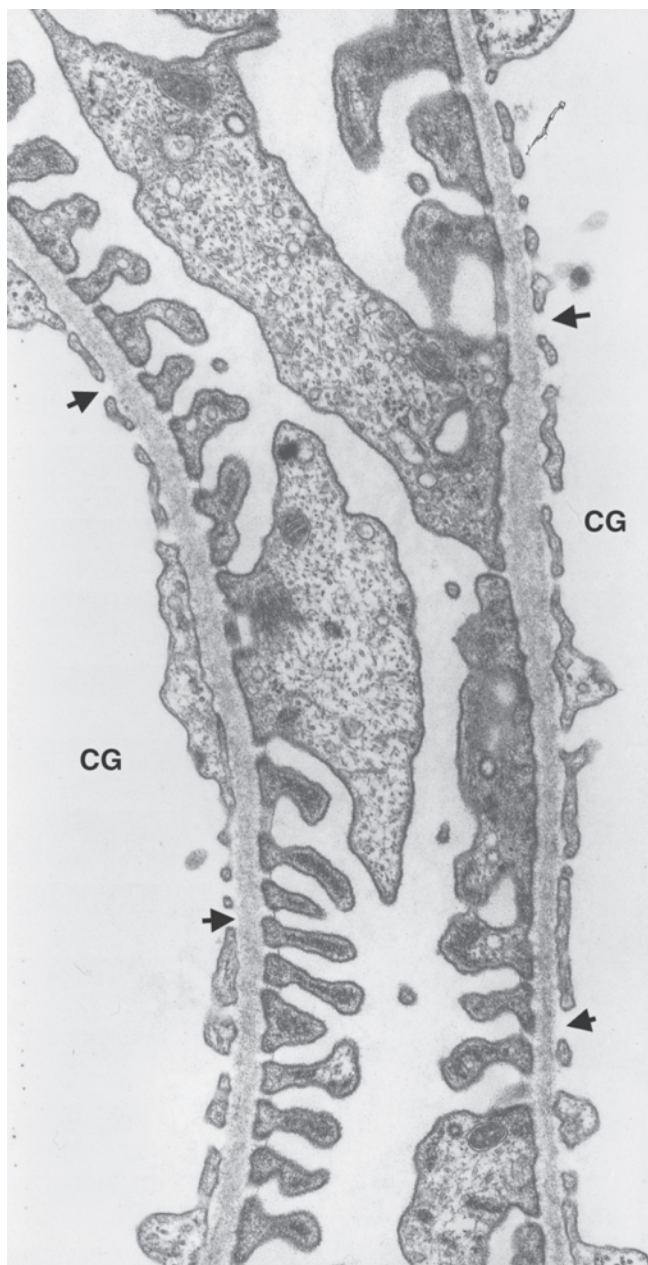


FIGURA 7.18 Micrografia eletrônica de parte das paredes de dois capilares glomerulares (CG) do rim. As células endoteliais possuem poros (pontas de seta) ($\times 27.600$).

cados e com frequência espiralados. As estruturas possuem uma camada muscular lisa no subendotélio que recebe densa inervação vasomotora. É comum fibras musculares lisas orientadas em sentido longitudinal formarem coxins ou manguitos. Basicamente, quando as anastomoses arteriovenosas estão abertas, o sangue contorna os leitos capilares, sendo diretamente desviado para o sistema venoso; quando estão fechadas, aumenta o fluxo sanguíneo para os leitos capilares. Anastomoses arteriovenosas são particularmente numerosas na pele, lábios, intestino, glândulas salivares, mucosa nasal e tratos reprodutivos do macho e da fêmea. Essas anastomoses funcionam na regulação da pressão sanguínea e do fluxo sanguíneo para os leitos capilares, da termorregulação e da ereção.

Uma anastomose arteriovenosa altamente convoluta, circundada por uma cápsula de tecido conjuntivo, é chamada **glom**. O vaso do glomo se caracteriza por numerosas células musculares epitelioides subendoteliais longitudinais circundadas por células musculares circularmente dispostas na média. Não há membrana elástica interna. Glomos são particularmente numerosos nos coxins digitais e no ouvido externo; têm função de termorregulação.

Veias

O sangue avança através de árvores venosas numa direção oposta à que ocorre nas árvores arteriais. A estrutura das veias varia amplamente; ao que parece, é determinada por condições mecânicas locais diversas. E consequência disso, é difícil uma classificação das veias, especialmente porque com frequência as camadas em suas paredes estão ausentes ou há dificuldade para distingui-las.

As denominações **pequenas veias**, **veias médias** e **grandes veias** têm significado apenas relativo, considerando qualquer animal. As grandes veias de um gato podem ser menores que as veias médias de uma vaca. Pequenas veias são a continuação de vênulas musculares. As veias médias são, na verdade, veias coletoras, correspondendo em termos de função e localização às artérias médias ou musculares. Veias correspondentes à aorta são chamadas grandes veias ou simplesmente por seus nomes da anatomia macroscópica, como, por exemplo, veia cava.

Todos os tipos de veias que transportam o sangue contra a força da gravidade, desde vênulas até pequenas veias e veias médias das extremidades, estão equipados com **válvulas** semilunares em forma de pedículo. As válvulas venosas são pregas pareadas da interna, compostas de um endotélio que reveste um núcleo de fibras de colágeno (Fig. 7.20). Em sentido proximal à inserção das válvulas, a parede da veia fica ligeiramente distendida, formando um seio valvular. As margens livres das válvulas estão orientadas em direção ao coração. Quando fechadas, as válvulas impedem o refluxo do sangue.

Pequenas veias

À medida que as vênulas vão aumentando de diâmetro, elas se transformam em **pequenas veias**. O endotélio e a lâmina basal associada que revestem uma pequena veia estão circundados por uma distinta média. A média exibe duas a quatro camadas contínuas de células musculares lisas circularmente orientadas, entremeadas com uma quantidade variável de tecido conjuntivo que se funde com a túnica externa circunjacente.

Veias médias

A estrutura da parede das **veias médias** reflete as tensões físicas da gravidade e as forças centrífugas da locomoção, que devem suportar. Como é considerável a variação em posição e orientação dos componentes de músculo liso em diferentes veias nas diversas espécies animais, é difícil fazer uma descrição inclusiva.

A túnica interna consiste em um revestimento endotelial e em uma delgada camada subendotelial de fibras elásticas e de colágeno. Uma membrana elástica interna pode estar presente nos vasos mais calibrosos. Em geral, a túnica média é composta de diversas camadas de músculo liso com redes elásticas e de co-

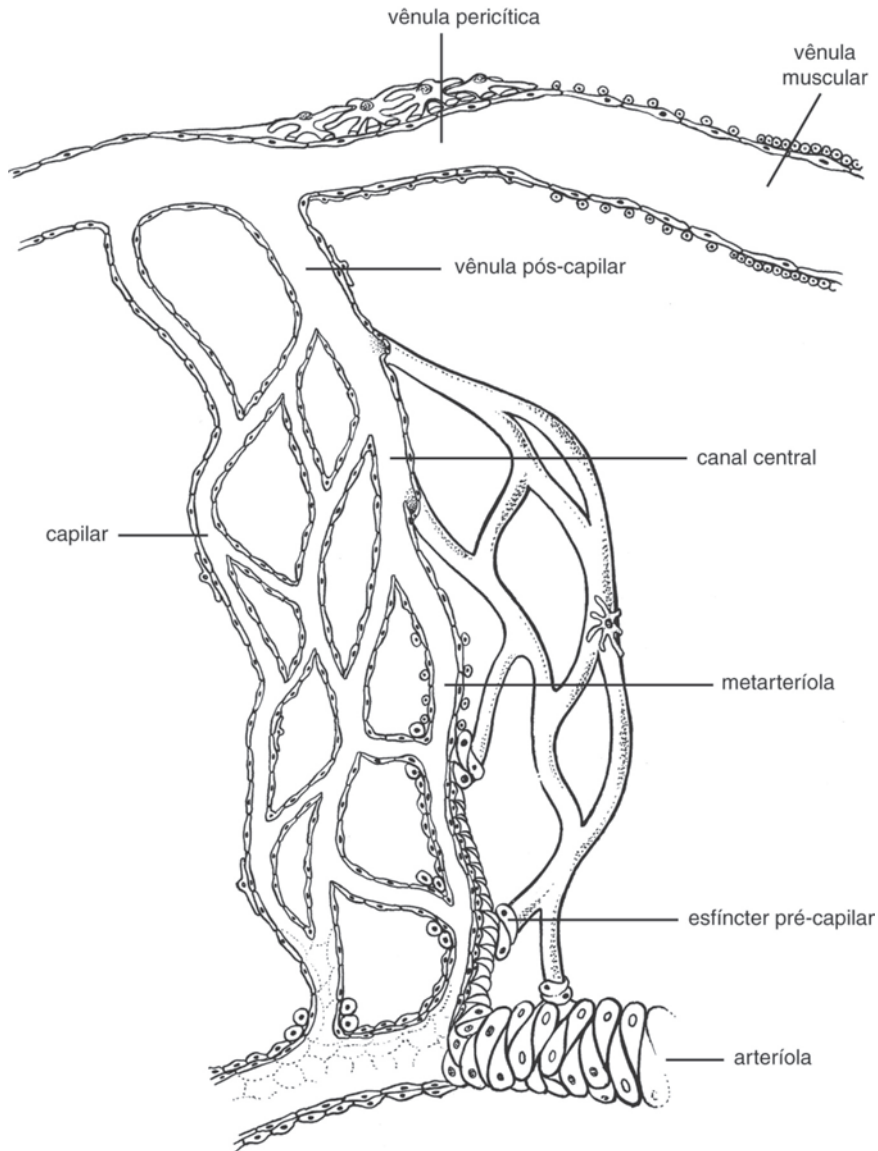


FIGURA 7.19 Ilustração esquemática da microvasculatura. Os capilares surgem tanto de uma arteríola como de uma metarteríola; estão presentes esfíncteres pré-capilares. A metarteríola tem continuidade como um canal central, prosseguindo por uma vênula pós-capilar, vênula pericítica e vênula muscular, ligada à vênula por uma camada incompleta de músculo liso.

lâgeno associadas, comumente dispostas num arranjo circular ou espiral. Na túnica média externa, células musculares lisas podem apresentar orientação longitudinal. A túnica externa se compõe predominantemente de redes de colágeno fixadas de maneira firme tanto à túnica média como ao tecido conjuntivo circunjacente. Na externa, também estão presentes fibras elásticas orientadas em sentido longitudinal.

Grandes veias

Basicamente, a túnica interna das **grandes veias** tem a mesma estrutura das veias médias. Mas com frequência o endotélio é um pouco mais espesso, e ocasionalmente estão presentes

células musculares lisas em forma de blocos; e a membrana elástica interna é mais conspícua.

A túnica média é delgada, em comparação com o tamanho relativo do vaso, ou com o diâmetro do lúmen. Essa túnica média é constituída por colágeno, fibras elásticas e células musculares lisas em proporções variáveis (Fig. 7.21). Na maioria das grandes veias, a quantidade de músculo liso é insignificante.

Por outro lado, a túnica externa é conspícua, composta de feixes de células musculares lisas com orientação longitudinal ou espiral, juntamente com fibras elásticas e de colágeno que mantêm a tensão apropriada da parede. A espessura dessa camada depende da localização da veia e é mais pronunciada em veias sob

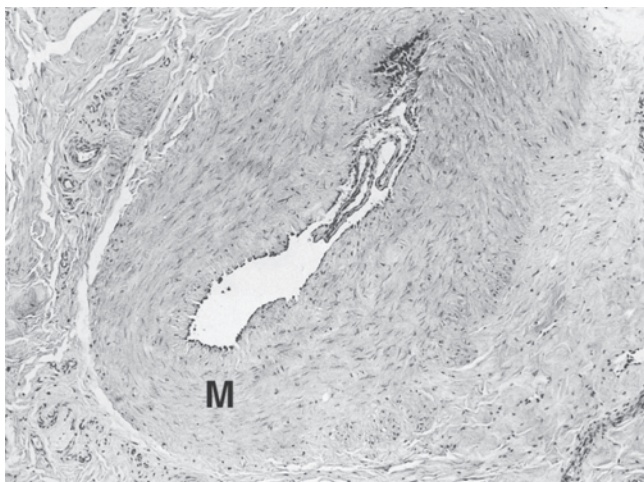


FIGURA 7.20 Secção transversal através de uma veia com túnica média muscular espessa (M); teto de ovelha. Hematoxilina e eosina ($\times 200$).

maior pressão exercida pelo ambiente circunjacente (p. ex., nas cavidades torácica e abdominal (Fig. 7.21).

Vasos sanguíneos especializados

Muitos vasos sanguíneos possuem características estruturais que cumprem funções específicas na regulação do fluxo sanguíneo. Observamos aumento na espessura da parede em vasos submetidos a pressões sanguíneas incomuns, como artérias e veias do teto (Fig. 7.20), veias da glândula peniana e artérias coronárias. Por outro lado, ocorre redução na espessura da parede em áreas protegidas de baixa pressão, como o crânio (p. ex., artérias do cérebro, seios venosos durais), ossos e pulmões. Feixes musculares longitudinais que podem interromper o fluxo sanguíneo através do vaso ocorrem na túnica interna, tanto em artérias como veias do pênis, ovário e útero. Espessamentos circulares da túnica média das veias em forma de esfíncter desempenham funções semelhantes no intestino grosso, fígado e pele.

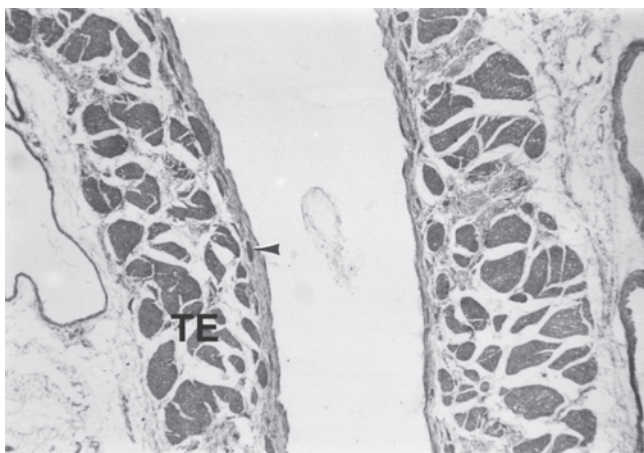


FIGURA 7.21 Secção transversal através de parte da veia cava de ovino. A delgada túnica média é composta de alguns feixes de células musculares lisas (pontas de seta). A túnica externa (TE) é a camada mais conspícua e contém muitos feixes de músculo liso orientados longitudinalmente. Hematoxilina e eosina ($\times 40$).

Receptores sensitivos

Receptores sensitivos estão presentes na bifurcação da artéria carótida comum. São o corpo e o seio carotídeo que monitoram mudanças na composição química do sangue (quimioceptores) e da pressão arterial (baroreceptores), respectivamente.

Corpo carotídeo

O corpo carotídeo está envolto por uma cápsula de tecido conjuntivo; essa estrutura é constituída por uma densa rede de capilares sinusoides que circunda grupos de células. No interior desses grupos celulares estão presentes dois tipos de células: **células endócrinas granulares** (células tipo I ou células quimioceptoras), que contêm muitos grânulos ricos em catecolaminas e serotonina, e **células sustentculares** (células tipo II), que possuem poucos ou nenhum grânulo. As células sustentculares revestem de maneira incompleta várias células endócrinas granulares (Fig. 7.22). Terminais nervosos eferentes e aferentes não mielinizados fazem sinapses nas células endócrinas granulares. Mudanças na tensão de oxigênio e dióxido de carbono e do pH do sangue geram potenciais de ação nas fibras nervosas aferentes; esses potenciais de ação avançam até o sistema nervoso central e disparam respostas principalmente nos sistemas respiratório e cardiovascular.

Seio carotídeo

A área baroreceptora do seio carotídeo é uma dilatação da artéria carótida interna, que se origina da artéria carótida comum. Nesse ponto, a túnica média da artéria é delgada e está circundada por uma túnica externa espessa que contém muitos terminais provenientes do ramo do nervo glossofaríngeo que inerva o

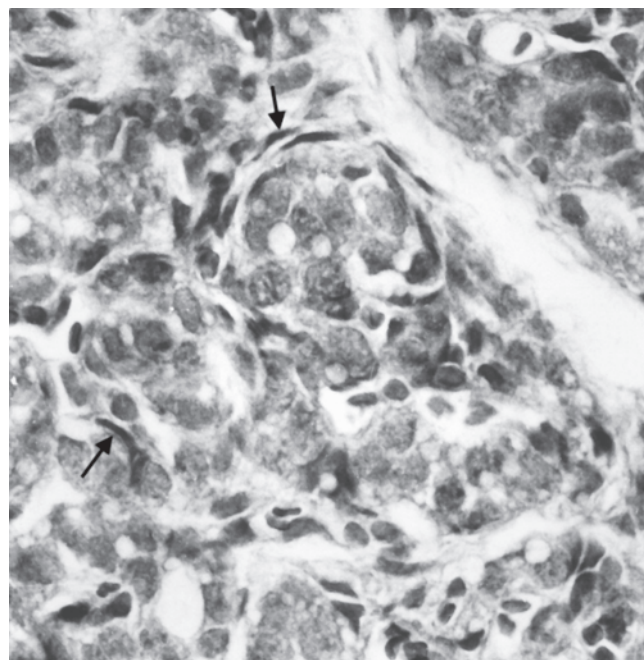


FIGURA 7.22 Corpo carotídeo de ovino. Grupos de grandes células tipo I estão revestidos por células tipo II mais planas (setas). Hematoxilina e eosina ($\times 350$). (Preparação por cortesia de J. H. Riley.)

seio carotídeo. Os terminais são mecanorreceptores que provocam bradicardia reflexa (uma redução na frequência cardíaca) e dilatação dos vasos sanguíneos esplâncnicos, quando estimulados por aumento da pressão arterial.

CORAÇÃO

Basicamente, a espessa parede do coração se compõe de células musculares cardíacas capazes de produzir contrações rítmicas espontâneas que bombeiam o sangue para o sistema vascular. A camada interna do coração é chamada **endocárdio** e é contínua com a túnica interna dos grandes vasos sanguíneos que entram e saem do coração. A camada muscular contrátil média é chamada **miocárdio** e é de longe a camada mais espessa do órgão. A camada mais externa é denominada **epicárdio**.

Endocárdio

O **endocárdio** reveste completamente os ventrículos e átrios, e cobre as válvulas cardíacas e estruturas correlatas. Comumente, o endocárdio é constituído por três camadas (Fig. 7.23). Um **endotélio** contínuo forma a camada mais interna. A **camada subendotelial**, localizada por baixo do endotélio é composta de tecido conjuntivo denso irregular com fibras elásticas e de colágeno e ocasionais células musculares lisas. As fibras elásticas são particularmente abundantes nas paredes atriais e em geral estão dispostas em paralelo com a superfície endocárdica.

A **camada subendocárdica** se compõe predominantemente



FIGURA 7.23 Seção horizontal através de parte da parede do coração bovino. Perifericamente à camada subendotelial (A) pode ser visualizada a camada subendocárdica, com grandes fibras musculares condutoras de impulsos (B) e o miocárdio (C). Tricromo (× 200).

mente de fibras elásticas e de colágeno arranjadas de maneira frouxa. Podem estar presentes células adiposas, juntamente com uma rica irrigação sanguínea, linfáticas e com tecido conjuntivo que tem continuidade com o tecido conjuntivo do miocárdio. Em alguns locais, estão presentes na camada subendocárdica células musculares cardíacas modificadas, pertencentes ao sistema de condução de impulsos cardíacos (Fig. 7.23).

As **válvulas cardíacas** são pregas endocárdicas revestidas por endotélio. A camada subendotelial é rica em fibras elásticas e de colágeno. As **válvulas atrioventriculares** consistem em um **estrato esponjoso** localizado na direção do lado atrial, e de um estrato fibroso no lado ventricular (Fig. 7.24). No estrato esponjoso, fibras elásticas e de colágeno estão frouxamente dispostas. Os vasos sanguíneos estão localizados exclusivamente no estrato esponjoso. No estrato fibroso predominam as fibras de colágeno, que se conectam com os anéis fibrosos que circundam as aberturas atrioventriculares. As fibras também têm continuidade com as fibras de colágeno das cordas tendíneas (*chordae tendineae*) que se originam do endomísio dos músculos papilares. Nas **válvulas semilunares** da aorta e do tronco pulmonar, as fibras colagenosas centrais exibem um arranjo predominantemente circular e são reforçadas por uma delgada camada de fibras elásticas nas proximidades do vaso e por uma camada mais espessa de fibras elásticas no lado ventricular. O espessamento da borda livre das válvulas semilunares decorre da presença dos tecidos conjuntivo frouxo e cartilaginoso.

Miocárdio

A camada média – e mais espessa – do coração é o **miocárdio**, que se compõe de feixes de células musculares cardíacas, ramos de fibras de condução cardíaca, uma rede capilar abundante e o esqueleto cardíaco.

Feixes de células musculares cardíacas estão incrustados em

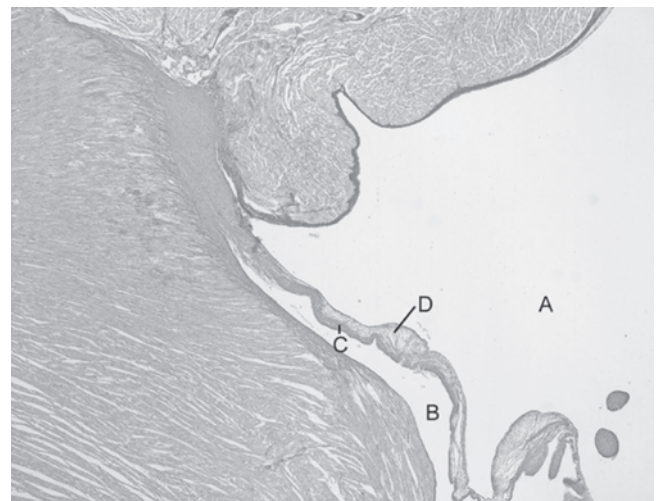


FIGURA 7.24 Seção sagital através do coração de um coelho. A válvula atrioventricular (válvula bicúspide), que está localizada entre o átrio esquerdo (A) e o ventrículo esquerdo (B), está revestida por endotélio e consiste em um estrato fibroso (C) e em um estrato esponjoso (D). Corante Elastica-Domagk (× 50).

tecido conjuntivo frouxo que contém uma densa rede capilar, vasos linfáticos e fibras nervosas autônomas. A quantidade de tecido conjuntivo intersticial depende de variações locais e é maior no miocárdio do ventrículo direito em comparação com a quantidade no ventrículo esquerdo. Comumente as células musculares cardíacas atriais são menores do que as células musculares cardíacas ventriculares. Nas células musculares cardíacas atriais, estão presentes numerosos **grânulos atriais** específicos que contém peptídeo natriurético atrial (ANP). ANP desempenha papel importante na homeostase dos líquidos (p.ex., diurese, natriurese, vasodilatação).

A musculatura das paredes atriais e ventriculares está inserida no **esqueleto cardíaco**, que é composto por três partes: (1) os anéis fibrosos (*annuli fibrosi*), (2) os triângulos fibrosos (*triangula fibrosa cordis*), e (3) a parte fibrosa (ou membranosa) do septo interventricular. Os **anéis fibrosos** são formados por feixes entremeados de colágeno e algumas fibras elásticas que circundam as aberturas atrioventriculares, aórtica e do tronco pulmonar. Os **triângulos fibrosos** são pequenas áreas de tecido conjuntivo que preenchem os espaços entre as aberturas atrioventriculares e a base da aorta. A natureza desse tecido conjuntivo depende da espécie e da idade. Os triângulos podem ser predominantemente constituídos por tecido conjuntivo denso irregular (em porcos, gatos e coelhos), por fibrocartilagem (em cães) (Fig. 7.25), por cartilagem hialina (em cavalos) ou por osso (em grandes ruminantes). A **parte fibrosa do septo interventricular** consiste em feixes de fibras colagenosas.

Epicárdio e pericárdio

O miocárdio é revestido externamente pelo **epicárdio** (pericárdio seroso visceral). A camada mais externa é composta por células mesoteliais, que revestem a cavidade pericárdica. Sob esse epitélio, encontramos uma camada de tecido conjuntivo frouxo rica em fibras elásticas, formando bainhas protetoras em torno de vasos sanguíneos e nervos. O tecido conjuntivo, com frequência rico em adipócitos, é particularmente abundante em torno dos grandes vasos sanguíneos coronarianos.

O epicárdio afasta-se da superfície do coração para formar o **pericárdio seroso parietal**. O pericárdio parietal consiste em uma camada celular mesotelial mais interna que repousa sobre uma camada delgada de tecido conjuntivo frouxo e se funde com o **pericárdio fibroso**, uma espessa camada de feixes de fibras colagenosas e fibras elásticas. Localizada entre o pericárdio seroso parietal e visceral, a **cavidade pericárdica** contém um líquido seroso que lubrifica as superfícies mesoteliais, permitindo um movimento sem atrito do coração.

O pericárdio pode se adaptar rapidamente às mudanças contínuas normais no tamanho do coração e também limitar o excessivo preenchimento do coração. Mas poderá ocorrer tamponamento cardíaco (compressão do coração) se a cavidade pericárdica comportar um volume excessivo de líquido.

Sistema de condução cardíaca

O impulso elétrico para a ocorrência da contração cardíaca é gerado no nodo sinoatrial; em seguida, avança até o nodo atrioventricular e continua no feixe atrioventricular. O **nodo sinoatrial** é composto por uma rede de células musculares nodais ramificantes que contém poucas miofibrilas e não possuem dis-

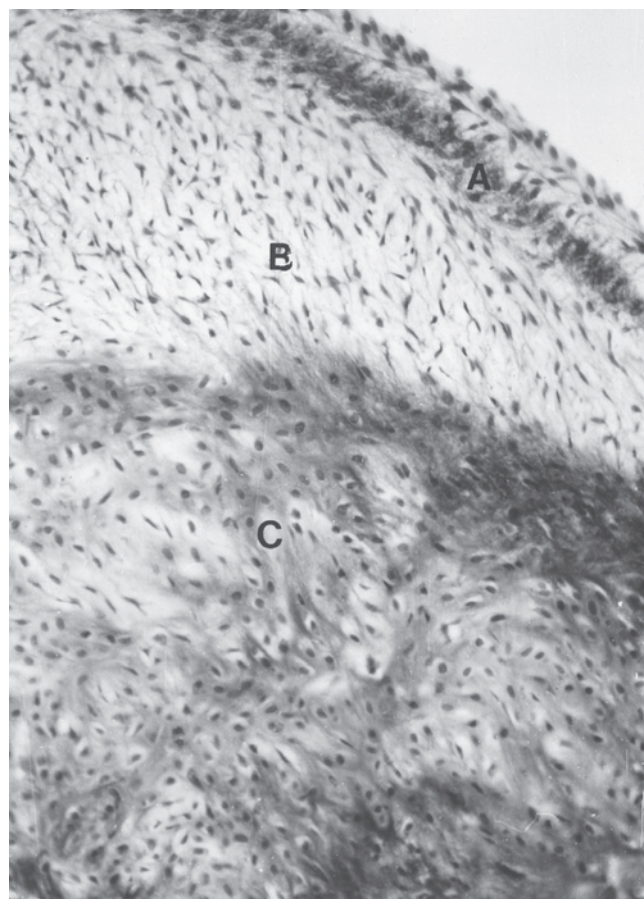


FIGURA 7.25 Secção horizontal através de um anel fibroso do coração e de um triângulo fibroso adjacente; cão. O anel está revestido por um endotélio seguido por uma camada subendotelial de tecido conjuntivo denso irregular (A) e por uma camada externa de tecido conjuntivo frouxo (B). O triângulo fibroso (C) é constituído por fibrocartilagem altamente celular; Hematoxilina e eosina ($\times 130$).

cos intercalados. As fibras nodais têm continuidade com fibras musculares cardíacas comuns do miocárdio atrial. As fibras individuais são separadas por quantidades relativamente grandes de tecido conjuntivo de alta vascularização que contém muitas fibras nervosas autonômicas e ocasionais células ganglionares (nervo vago).

O **nodo atrioventricular** é composto por pequenas fibras musculares nodais ramificadas, com morfologia similar à das fibras no nodo sinoatrial. As células musculares nodais estão imiscuídas entre fibras miocárdicas atriais e fibras condutoras de impulsos, que formam o feixe atrioventricular.

As fibras no **feixe atrioventricular** também são conhecidas como **fibras de condução cardíaca** (fibras de Purkinje). Essas fibras são facilmente identificáveis por seu grande diâmetro, grande núcleo central esférico e pela escassez de miofibrilas periféricas. A área central do citoplasma é rica em glicogênio, gerando um halo de tênue coloração em torno do núcleo (Fig. 7.23). Nas secções longitudinais, são visíveis as características estriações transversais e os discos intercalados típicos das células musculares cardíacas. As fibras de condução se conectam com células de transição menores que não possuem dis-

cos intercalados e que, por sua vez, se conectam com células comuns do miocárdio.

Vasos sanguíneos, vasos linfáticos e nervos cardíacos

As artérias coronárias são artérias musculares espessas que, com frequência, contêm feixes de células musculares lisas longitudinais e células musculares epitelioides na interna. O componente muscular regula o fluxo sanguíneo no interior desses vasos. Desde as artérias coronárias, uma densa rede de capilares irriga o miocárdio, epicárdio, esqueleto cardíaco e partes periféricas das válvulas cardíacas. O sangue que flui dos leitos capilares cardíacos é coletado por vênulas e veias que se abrem no átrio direito, através do seio coronariano ou através de aberturas diretas no endocárdio (*venae cordis minimae*).

Os capilares linfáticos formam uma rede no tecido conjuntivo cardíaco. Os pequenos linfáticos têm continuidade com vasos linfáticos mais calibrosos, especialmente na camada subendocárdica e no tecido conjuntivo subepitelial do epicárdio.

O coração é innervado tanto por nervos simpáticos como por parassimpáticos. Esses nervos são numerosos nos átrios, mas escassos nos ventrículos, onde estão principalmente representadas fibras simpáticas. Os nervos formam extensos plexos que são particularmente densos em torno dos nodos sinoatrial e atrioventricular. As fibras parassimpáticas (vago) terminam em células ganglionares, que, por sua vez, contribuem com fibras para os plexos mencionados acima. Tanto o miocárdio como o epicárdio recebem fibras sensitivas que terminam em crescimentos em forma de baqueta ou de placa.

VASOS LINFÁTICOS

O sistema vascular linfático é parte integrante do sistema circulatório e do sistema de defesa. Esse sistema tem origem como uma rede de capilares linfáticos anastomosantes no tecido conjuntivo do organismo. Os capilares têm continuidade com vasos linfáticos mais calibrosos que atravessam pelo menos um linfonodo em seu caminho para dutos coletores maiores, que drenam a linfa no sistema venoso.

Capilares linfáticos

Os capilares linfáticos são tubos revestidos de endotélio que em geral possuem maior diâmetro que os capilares sanguíneos e têm formas variáveis (Fig. 7.26). Com frequência é difícil estabelecer uma diferença entre capilares linfáticos e sanguíneos nas secções histológicas; contudo, marcadores histoquímicos recentemente descritos, que discriminam entre endotélio vascular e linfático, podem permitir essa diferenciação. Habitualmente, o revestimento endotelial dos capilares linfáticos é delgado. Células endoteliais adjacentes estão unidas por interdigitações da íntima, por simples superposição, ou por junções aderentes. Frequentemente, são observados hiatos de dimensões variáveis

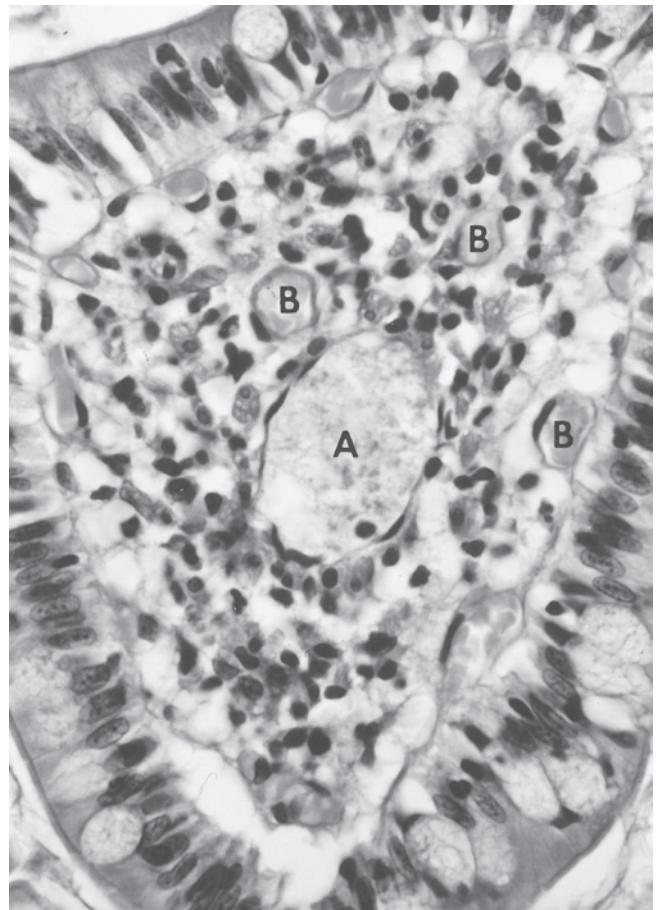


FIGURA 7.26 Secção transversal através de vilosidade intestinal canina. Capilar linfático (A); capilares sanguíneos (B). Hematoxilina e eosina ($\times 435$).

entre células adjacentes. É provável que esses hiatos sejam temporários, pois surgem ou desaparecem de forma contínua.

A lâmina basal em torno dos capilares linfáticos não tem continuidade ou é ausente (Fig. 7.27). Filamentos finos fixados à matriz extracelular ligam a superfície externa das células endoteliais às fibras elásticas e fibrilas de colágeno pericapilares. Esses filamentos são responsáveis por manter abertos os lúmens dos capilares, especialmente quando os tecidos estão edematosos.

Ocasionalmente, podem estar presentes válvulas em capilares linfáticos, sendo característica constante de todos os demais vasos linfáticos (Fig. 7.28). Essas válvulas são compostas por uma prega endotelial com pouco tecido conjuntivo interveniente, exceto na junção com a parede vascular, onde o tecido é mais abundante. Pode-se observar eventuais fibras musculares lisas nas válvulas dos vasos linfáticos maiores.

Como regra geral, os capilares linfáticos são encontrados juntamente com tecido conjuntivo frouxo, onde drenam o líquido intersticial em excesso que contém gordura, proteínas, células e matéria particulada. Estão ausentes no sistema nervoso central, em certas estruturas no interior do olho, na medula óssea, cartilagem, polpa vermelha do baço e lóbulos hepáticos.

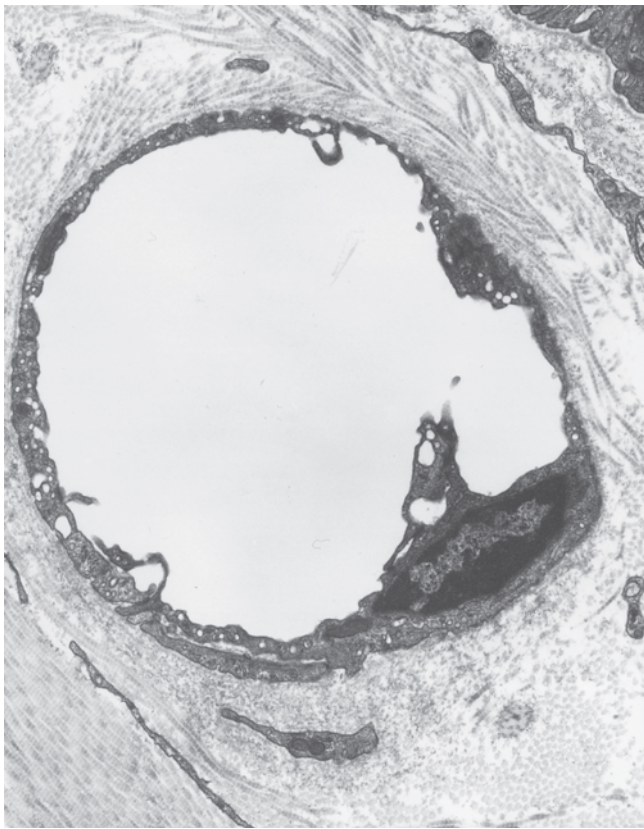


FIGURA 7.27 Micrografia eletrônica de um capilar linfático. O delgado endotélio contém numerosas vesículas pinocíticas e não possui lâmina basal ($\times 16.000$).

Vasos linfáticos pequenos e médios

A estrutura da parede de vasos linfáticos pequenos e médios está sujeita a grande variedade, dependendo do local e da espécie envolvida. Esses vasos diferem dos capilares linfáticos por seu maior diâmetro e pela presença de uma lâmina basal contínua. Com o aumento do diâmetro do vaso, surge uma delgada camada de tecido conjuntivo subendotelial. Subsequentemente, nos grandes vasos são acrescentadas uma ou duas camadas de músculo liso e fibras elásticas. Não é possível diferenciar uma túnica externa do tecido conjuntivo que circunda o vaso linfático.

Vasos linfáticos grandes e dutos coletores

Como ocorre nos vasos sanguíneos, as paredes desses grandes vasos linfáticos (dutos) estão formadas por três túnicas; contudo, nem sempre as camadas estão bem delineadas (Fig. 7.29). A túnica interna constitui-se de endotélio e de uma camada de fibras elásticas e de colágeno longitudinais entremeadas. Em geral, não há uma membrana elástica interna. A túnica média contém células musculares lisas, circundadas por muitas fibras elásticas e de colágeno, cujo número e orientação variam de acordo com o local e a espécie. A túnica externa está composta por fibras elásticas e de colágeno e podem conter células musculares.

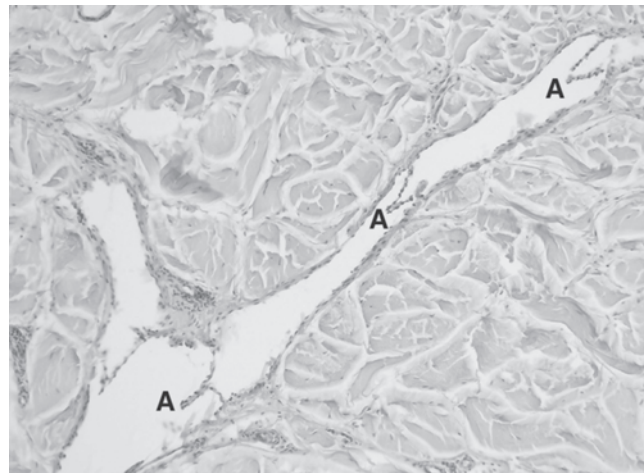


FIGURA 7.28 Vasos linfáticos da derme bovina seccionados longitudinalmente. Esses vasos possuem válvulas (A) e exibem lúmens capilares muito grandes, em comparação com a espessura da parede. Hematoxilina e eosina ($\times 100$).



FIGURA 7.29 Secção transversal através do duto torácico canino. A parede consiste em um endotélio e em uma túnica média delgada com escassa quantidade de células musculares; não existe uma túnica externa bem diferenciada. Hematoxilina e eosina ($\times 110$). (De Dellmann HD, Carithers JR. *Cytology and Microscopic Anatomy*. Filadélfia: Williams & Wilkins, 1996.)

LEITURAS SUGERIDAS

- Bagshaw RJ, Fisher GM. Morphology of the carotid sinus in the dog. *J Appl Physiol* 1971;31:198–202.
- Biscoe TJ. Carotid body: structure and function. *Physiol Rev* 1971;51:437–495.
- Egginton S, Zhou AL, Brown MD, et al. The role of pericytes in controlling angiogenesis in vivo. *Adv Exp Med Biol*. 2000;476:81–99.
- Johansson BR. Size and distribution of endothelial plasmalemmal vesicles in consecutive segments of the microvasculature of cat skeletal muscle. *Microvasc Res* 1979;17:107–117.
- Kaley G, Altura BM, eds. *Microcirculation*. Baltimore: University Park Press, 1977, 1978;1–3.
- Leak LV. Lymphatic capillary ultrastructure and permeability. *Eur J Physiol* 1972;336:S46.
- Majno G, Joris I. Endothelium 1977: a review. *Adv Exp Med Biol* 1978;104:169–225, 481–526.
- Marais J, Fossum TW. Ultrastructural morphology of the canine thoracic duct and cisterna chyli. *Acta Anat* 1988;133:309–312.
- Maul GG. Structure and function of pores in fenestrated capillaries. *J Ultrastruct Res* 1971;36:768–782.
- Ophthof T, de Jonge B, Masson-Pevet M, et al. Functional and morphological organization of the cat sinoatrial node. *J Mol Cell Cardiol* 1986;18:1015–1031.
- Patan S. Vasculogenesis and angiogenesis as mechanisms of vascular network formation, growth and remodeling. Review. *J Neurooncol* 2000;50:1–15.
- Racker DK. Atrioventricular node and input pathways: a correlated gross anatomical and histological study of the canine atrioventricular junctional region. *Anat Rec* 1989;224:336–354.
- Ribatti D, Nico B, Vacca A, et al. Endothelial cell heterogeneity and organ specificity. *J Hematother Stem Cell Res* 2002;11:81–90.
- Simionescu N, Simionescu M, Palade GE. Structural basis of permeability in sequential segments of the microvasculature. *Microvasc Res* 1978;15:17–36.
- Stone EA, Stewart GJ. Architecture and structure of canine veins with special reference to confluences. *Anat Rec* 1988;222:154–163.
- Thaemert JC. Atrioventricular node innervation in ultrastructural three dimensions. *Am J Anat* 1970;128:239–263.
- van Breemen C, Skarsgard P, Laher I, et al. Endothelium-smooth muscle interactions in blood vessels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1203.
- Verna A. Ultrastructure of the carotid body in mammals. *Int Rev Cytol* 1979;60:271–330.
- Viragh S, Challice CE. The impulse generation and conduction system of the heart. In: Dalton AJ, Challice CE, eds. *Ultrastructure in Biological Systems*. New York: Academic Press, 1973.

Sistema imunológico

CHARLES McL. PRESS
THOR LANDSVERK

Células do sistema imunológico

Linfócitos

Células estromais

Células reticulares

Células reticulares epiteliais

Células que apresentam antígeno

Células dendríticas

Células dendríticas foliculares

Células dendríticas interdigitantes

Macrófagos

Linfócitos B

Organização das células para formação de tecidos e órgãos linfáticos

Tecido linfático difuso

Nódulos linfáticos

Nódulos linfáticos primários

Nódulos linfáticos secundários

Órgãos linfáticos primários

Medula óssea

Nódulos linfáticos agregados ao intestino delgado distal

Bolsa cloacal das aves

Timo

Córtex

Medula

Vasos sanguíneos, vasos linfáticos e nervos

Órgãos e tecidos linfáticos secundários

Tecido linfático associado à mucosa

Tonsilas

Tecido linfático associado ao brônquio

Tecido linfático associado ao intestino

Linfonodos

Vasos e seios linfáticos

Córtex

Medula

Vasos sanguíneos e nervos

Diferenças entre espécies

Baço

Cápsula e tecido de sustentação

Polpa vermelha

Polpa branca

Zona marginal

Vasos sanguíneos

Vasos linfáticos e nervos

Diferenças entre espécies

Nodos hemais e "manchas de leite"

O sistema imunológico se constitui de órgãos, tecido linfático agregado e células que trabalham para manter a integridade do corpo. As células e tecidos do sistema imunológico identificam organismos patogênicos, protegendo e garantindo que a resposta do corpo a substâncias estranhas seja apropriada. O sistema tem componentes inatos que atuam rapidamente porém de maneira inespecífica, e componentes adaptativos que atuam especificamente, mas que precisam de determinado lapso de tempo para responder. As ameaças à integridade do

indivíduo não se limitam às fontes extrínsecas. Os processos de desgaste e as mudanças patológicas nos tecidos também resultam numa resposta imunológica.

CÉLULAS DO SISTEMA IMUNOLÓGICO

Os componentes da resposta imunológica podem ser categorizados como células migratórias ou fixas. Linfócitos são as princi-

pais **células migratórias**, livres para se movimentarem em qualquer parte do corpo. A recirculação através da linfa ou do sangue é uma característica importante desses linfócitos, assegurando uma vigilância efetiva dos tecidos. As **células fixas** são células mesenquimatosas ou epiteliais que formam um “esqueleto” para a matriz estromal no tecido linfático. Essas células criam uma estrutura de sustentação para os linfócitos durante as diferentes fases de desenvolvimento e funcionamento. A notável diversidade das células migratórias e fixas cria o caráter singular do tecido linfático.

Linfócitos

A histologia dos linfócitos está descrita com detalhes no Capítulo 4. Linfócitos são células migratórias do sistema imunológico que controlam a imunidade adaptativa ao darem início a uma resposta específica depois de terem encontrado os antígenos. **Antígenos** são componentes moleculares de **agentes exógenos**, como bactérias, vírus, protozoários ou toxinas, e de **agentes endógenos**, como células tumorais e células infectadas por vírus. A linhagem linfocítica dá origem a dois tipos celulares principais: **linfócitos B** (dependentes de medula óssea) e **linfócitos T** (dependentes do timo). Linfócitos B, linfócitos T e suas subpopulações são distinguidos por diferentes moléculas de superfície que reconhecem antígenos (i. e., **receptores de antígeno** [Fig. 8.1]), envolvidas na transdução de sinais e na cooperação celular (i. e., marcadores de histocompatibilidade principal). Linfócitos B e linfócitos T não podem ser identificados apenas com o uso dos corantes histológicos de rotina, como hematoxilina e eosina.

Linfócitos B e linfócitos T também diferem no modo como afetam uma resposta imune. Após a estimulação do antígeno, os dois tipos de linfócitos passam por fases de proliferação e de dife-

renciação para que se tornem células de memória ou células efetoras. **Células de memória** são células de vida longa, com capacidade de montar uma resposta mais consistente por ocasião do reencontro com o antígeno. A função do **linfócito B efetor** é mediada pelo receptor de antígeno secretado (imunoglobulina, também conhecida como anticorpo). Em sua fase secretória ativa, os linfócitos B efetores tipicamente se manifestam como **plasmócitos** (ver Capítulo 3 para a histologia dos plasmócitos). Considerando que os anticorpos circulam nos líquidos extracelulares (“humores”), diz-se que os linfócitos B são responsáveis pela **resposta imune humoral**. O antígeno com um anticorpo aderido torna-se mais facilmente reconhecível e eliminado pelos fagócitos. O complexo antígeno-anticorpo também dá início à ocorrência de uma coleção de proteínas plasmáticas, conhecidas como **sistema complemento**. Este sistema é um componente importante da defesa inata, exibindo efeitos de ampla abrangência, como a capacidade de exterminar microrganismos, por exemplo.

Linfócitos T efetores, por outro lado, atuam mais diretamente em células adjacentes nos tecidos. Os dois principais subgrupos de linfócitos T efetores promovem mediação de seus efeitos por mecanismos diferentes. Os **linfócitos T helpers** atuam mediante a secreção de moléculas solúveis de ação local, as **citocinas**, enquanto os **linfócitos T citotóxicos** aderem aos antígenos nas células-alvo para exterminá-las (Fig. 8.2). Tendo em vista que essas ações de morte celular dependem de íntimo contato intercelular, diz-se que os linfócitos T são responsáveis pela **resposta imune mediada por célula**.

Uma terceira categoria de linfócito, o **linfócito natural killer** (NK), não possui receptor de antígeno típico para linfócitos B ou linfócitos T. Os linfócitos NK parecem depender de um sistema de reconhecimento do antígeno menos específico do que o sistema usado por linfócitos B e linfócitos T; mas o extermínio celular mediado por linfócitos NK é similar ao mecanismo dos linfócitos T citotóxicos. Os linfócitos NK participam na eliminação de tumores e de células infectadas por vírus, ou de outras células que demonstrem expressão alterada das moléculas do *self*. Em algumas espécies, essas células são visualizadas como grandes linfócitos granulares.

Os linfócitos circulam de maneira contínua desde o sangue, através de tecidos linfáticos e não linfáticos, e por conseguinte, retornam ao sangue diretamente ou com a linfa. Esse processo, chamado **recirculação linfocítica**, facilita a disseminação da resposta imune por todo o corpo e possibilita uma vigilância imune efetiva contra invasores e alterações nas células do próprio corpo. Na maioria das vezes, os linfócitos ingressam em órgãos como os pulmões, fígado e medula óssea e retornam ao sangue através das vênulas, enquanto alguns linfócitos deixam esses órgãos juntamente com a linfa e drenam nos linfonodos por meio dos vasos linfáticos aferentes. Os líquidos teciduais provenientes de grandes áreas periféricas também drenam para linfonodos regionais, o que aumenta ainda mais a probabilidade de um encontro entre um linfócito e seu antígeno-alvo. Uma parte dos linfócitos migra do sangue diretamente para os tecidos linfáticos através de vênulas pós-capilares especializadas denominadas **vênulas endoteliais altas** (ver seção Linfonodos a seguir [Fig. 8.18]). Vênulas endoteliais altas possuem células de revestimento cuboides, em contraste com as células endoteliais planas de outros vasos sanguíneos. Essas vênulas especializadas são

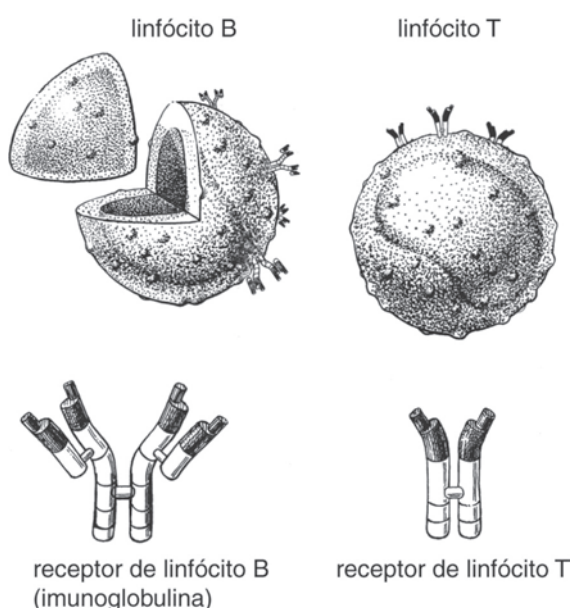


FIGURA 8.1 Ilustração esquemática de receptores de antígenos da superfície de linfócito. O receptor no linfócito B é uma molécula de imunoglobulina (anticorpo) que possui dois sítios de ligação de antígeno (segmentos escuros), enquanto o receptor no linfócito T possui apenas um sítio de ligação de antígeno.

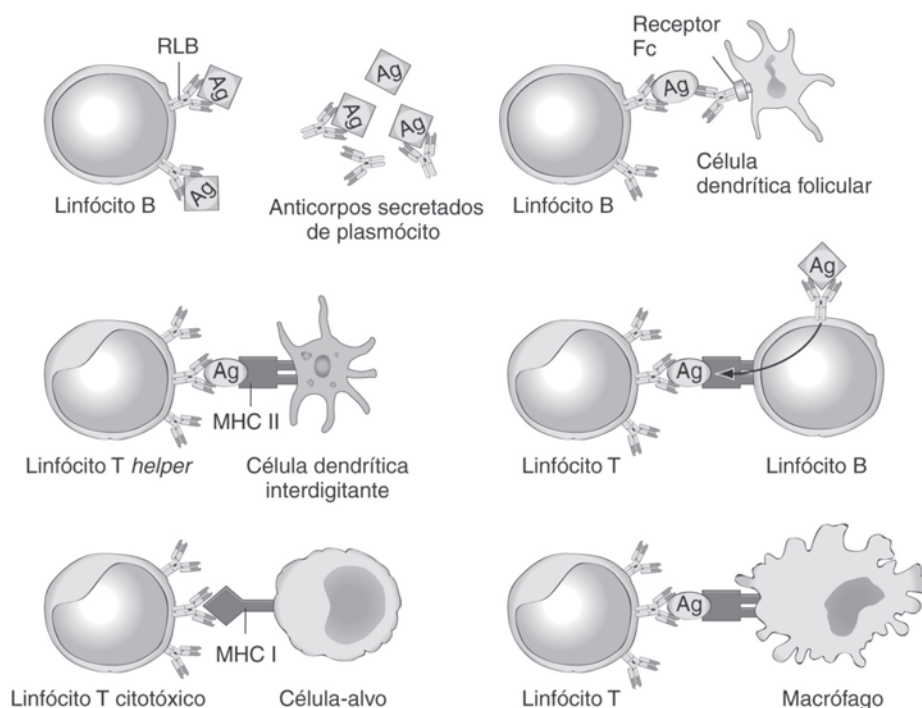


FIGURA 8.2 Ilustração esquemática da interação entre antígeno-receptor de antígeno. O receptor de linfócito B (RLB) pode interagir diretamente com o antígeno (Ag) nativo quando essa molécula está ligada à membrana plasmática de um linfócito B, ou como anticorpo secretado. O receptor no linfócito B também reconhece antígeno apresentado pela célula dendrítica folicular. O receptor no linfócito T reconhece o antígeno processado apresentado por uma molécula do complexo de histocompatibilidade principal (MHC-II) na superfície da célula dendrítica interdigitante. O linfócito B pode apresentar o antígeno a linfócitos T ligando o antígeno, processando-o e apresentando-o no contexto do MHC II (seta preta). Macrófagos também são capazes de apresentar antígeno a linfócitos T.

abundantes no tecido linfático e servem como locais de entrada para linfócitos T e linfócitos B provenientes da circulação sanguínea. O baço é uma exceção, porque não possui vênulas pós-capilares especializadas ou linfáticos aferentes. Os linfócitos migram até o baço através de células apresentadoras de antígenos sanguíneos na zona marginal (ver seção Baço a seguir). Em geral, um número relativamente pequeno de linfócitos migra para órgãos como a pele, sinóvio, músculo e cérebro; mas durante a inflamação aguda e crônica, pode ocorrer um influxo de grandes quantidades de linfócitos.

Células estromais

Células estromais são células fixas do sistema linfático que formam um retículo tecidual e dão sustentação à resposta imune. Células reticulares mesenquimatosas ou células reticulares epiteliais formam uma malha de sustentação, ou estroma, para os linfócitos que constituem o parênquima dos órgãos linfáticos.

Células reticulares

Células reticulares de origem mesenquimatosa e estrutura similar à dos fibroblastos formam um retículo em todos os órgãos linfáticos, exceto timo e bolsa cloacal (ver seção Linfonodos mais adiante [Fig. 8.16]). Por causa de seus numerosos processos longos e ramificantes, as células reticulares assumem um aspecto estrelado. Essas células sintetizam fibras reticulares que estão intimamente associadas com sua superfície celular ou ficam invaginadas na superfície.

Células reticulares epiteliais

No timo e na bolsa cloacal, **células reticulares epiteliais** estreladas formam um retículo que dá sustentação aos linfócitos e macrófagos em desenvolvimento (ver seção Timo adiante [Fig. 8.8]). Ao contrário das células reticulares, as células reticulares epiteliais não produzem fibras reticulares.

Células que apresentam antígeno

Para que ocorra o reconhecimento do antígeno e o início de uma resposta imune, os linfócitos B reconhecem o antígeno diretamente ou na forma de complexos apresentados por uma **célula apresentadora de antígeno**, como a célula dendrítica folicular (Fig. 8.2). Os linfócitos T adquirem o antígeno a ser apresentado na superfície de uma célula apresentadora de antígeno, como a célula dendrítica interdigitante, em associação com uma **molécula** do complexo de histocompatibilidade principal (MHC).

Células dendríticas

Quase todas as **células dendríticas** (CDs), inclusive as células dendríticas intersticiais, dendríticas interdigitantes, veladas e o macrófago intraepidérmico, são derivadas das células-tronco hematopoéticas. Ainda não foi esclarecida a origem das células dendríticas foliculares. As células dendríticas típicas possuem numerosos processos citoplasmáticos longos (Fig. 8.2). Funcionalmente, as células dendríticas ligam antígenos e agrupam linfócitos em sua

superfície em tecidos por todo o corpo. Tão logo os antígenos tenham sido ligados e processados, a célula dendrítica se transforma numa célula apresentadora de antígeno. Nos epitélios escamosos estratificados, as células dendríticas se localizam na camada espinhosa superior, e são denominadas **macrófagos intraepidérmicos** (células de Langerhans) (ver Capítulo 16). Quando estão na linfa e no sangue, as células dendríticas exibem pregas superficiais conspícuas e passam a ser chamadas **células veladas**. As **células dendríticas intersticiais** se localizam no coração, rim, intestino e pulmão. As **células dendríticas foliculares** e as **células dendríticas interdigitantes** são encontradas nos tecidos linfáticos.

Células dendríticas foliculares

Células dendríticas foliculares são células estromais especializadas que se localizam dentro das áreas do tecido linfático alocadas aos linfócitos B. Receptores na superfície da célula dendrítica folicular se ligam ao antígeno e o apresentam a linfócitos B que induzem uma resposta imune humoral (Fig. 8.2). Contrastando com outras células dendríticas, as células dendríticas foliculares podem capturar e manter o antígeno num complexo durante longos períodos. As células dendríticas foliculares não possuem as moléculas de superfície de MHC-II encontradas nas células dendríticas interdigitantes.

Células dendríticas interdigitantes

Células dendríticas interdigitantes são encontradas em linfonodos, na medula do timo e no baço. Grânulos citoplasmáticos são achados característicos dessas células dendríticas, as quais também possuem numerosas moléculas de MHC-II na sua superfície que estão associadas à apresentação de antígeno (Fig. 8.2). A célula dendrítica interdigitante apresenta antígeno aos linfócitos T (células *helpers*), o que induz a uma resposta celular imunológica.

Macrófagos

Os macrófagos, também conhecidos como fagócitos mononucleares, existem em diversos tecidos e são ativos na fagocitose e degradação de substâncias estranhas (ver Capítulo 3 para a histologia dos macrófagos). O processamento de substâncias estranhas até peptídios curtos é essencial para a apresentação do antígeno aos linfócitos T no sulco de ligação de peptídio da molécula de MHC-II (Fig. 8.2).

Linfócitos B

Os linfócitos B expressam moléculas de MHC-II e são células muito eficientes na apresentação de antígeno aos linfócitos T *helpers*. Contrastando com os macrófagos, que irão ingerir a maioria das substâncias estranhas, os linfócitos B ligam um antígeno singular específico através de uma imunoglobulina de superfície. Em seguida, a molécula ligada é endocitada, fragmentada e apresentada por moléculas do MHC-II.

ORGANIZAÇÃO DE CÉLULAS PARA FORMAÇÃO DE TECIDOS E ÓRGÃOS LINFÁTICOS

Durante o desenvolvimento do feto, o sistema imunológico é moldado em dois tipos principais de tecidos: os tecidos linfáti-

cos difuso e organizado. **Tecidos linfáticos difusos** são encontrados disseminados por todos os tecidos conjuntivos frouxos do intestino, trato respiratório, sistema urogenital e pele e nas áreas extranodulares dos órgãos linfáticos. Os **tecidos linfáticos organizados** são os órgãos encapsulados, como os linfonodos e o baço.

Tecido linfático difuso

O **tecido linfático difuso** contém número variável de pequenos linfócitos, mesclados com linfoblastos (frequentemente visualizados em mitose) e macrófagos. O estroma do tecido linfático difuso consiste em uma rede tridimensional de células dendríticas e de tecido conjuntivo.

Nódulos linfáticos

Nódulos linfáticos primários

Nódulos linfáticos primários são compostas de uma rede estromal de tecido conjuntivo e de células dendríticas foliculares imaturas (Fig. 8.3). Linfócitos pequenos e intensamente compactados estão distribuídos por toda a rede estromal, representando principalmente linfócitos B circulantes virgens. Os nódulos primários não contêm centros germinativos.

Nódulos linfáticos secundários

Nódulos linfáticos secundários se caracterizam por um centro germinativo que se cora levemente no interior do nódulo (Fig. 8.4). A formação do centro germinativo tem início num nódulo primário, com o acúmulo de grandes linfoblastos eucromáticos e macrófagos com corpo tingível. Células dendríticas foliculares diferenciadas formam o estroma dos nódulos secundários. Um centro germinativo estabelecido consiste em uma zona clara central e em uma zona escura adjacente. A **zona clara** é preenchida por linfócitos B com núcleos eucromáticos levemente corados. Ao longo da periferia da zona clara, existe uma delgada camada de pequenos linfócitos heterocromáticos que, com frequência, formam uma capa mais espessa (**manto**) sobre o ápice do centro germinativo. A **zona escura** é composta de linfoblastos B envolvidos em intensa atividade mitótica. Em geral o centro germinativo é orientado de tal maneira que a zona clara fica mais próxima (e a zona escura, mais longe) do seio subescapular nos linfonodos, do epitélio superficial nos nódulos mucosos ou da zona marginal no baço. Ocorre regressão do centro germinativo quando a atividade celular declina, num período mais avançado da resposta imune.

ÓRGÃOS LINFÁTICOS PRIMÁRIOS

Durante o desenvolvimento do feto, a identidade singular dos linfócitos T e linfócitos B fica originalmente estabelecida no interior dos **órgãos linfáticos primários**. Estes órgãos incluem a medula óssea (mamíferos), nódulos linfáticos agregados ao intestino delgado distal (ovinos, bovinos), bolsa cloacal (aves) e timo (tanto mamíferos como aves). Células-tronco nesses órgãos estão localizadas num ambiente especializado que está isolado do antígeno e é adequado para a diferenciação e desenvolvimento celulares. Uma proliferação celular intensa é acompanhada por um

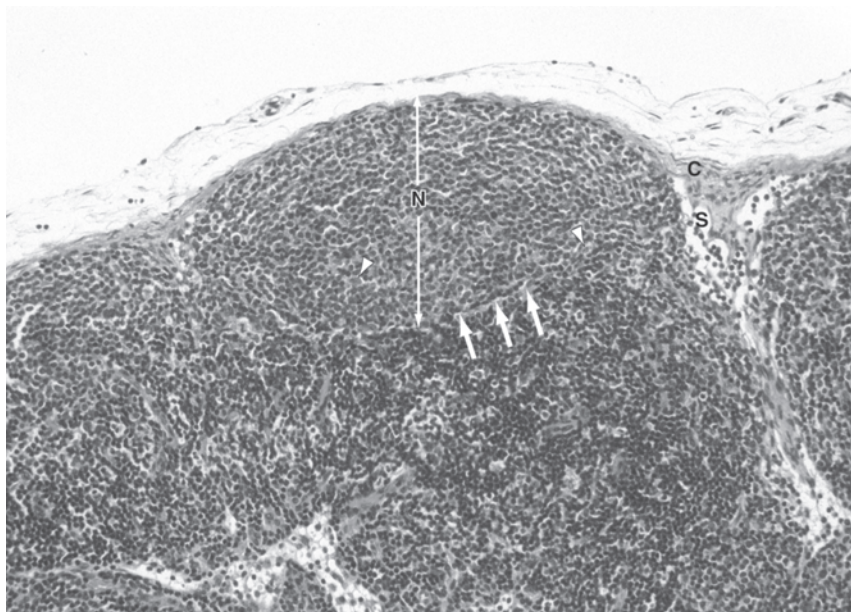


FIGURA 8.3 Linfonodo (feto de cordeiro, 140 dias de gestação). O linfonodo primário no córtex externo (N) consiste em um agregado de linfócitos pequenos a médios e de algumas células dendríticas foliculares (pontas de seta). Observe a presença de uma rede de capilares marginando o nódulo primário (setas). Seio subcapsular (S); cápsula (C). Hematoxilina e eosina.

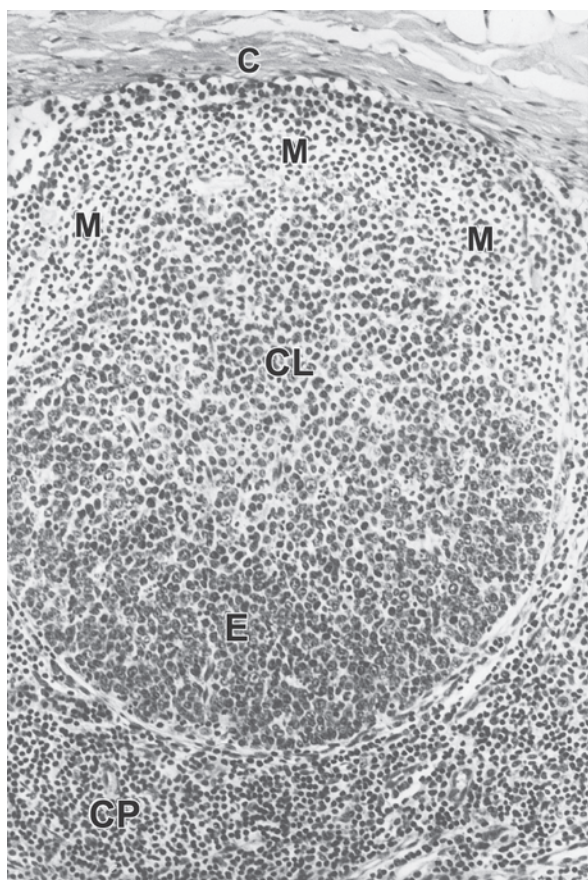


FIGURA 8.4 Linfonodo (cabra). Linfonodo secundário com centro germinativo. Área escura (E); área clara (CL); manto (M); cápsula (C); córtex profundo (CP). Hematoxilina e eosina ($\times 150$).

rearranjo aleatório dos genes responsáveis pelo receptor e pela expressão do antígeno ou por moléculas acessórias que permitem a interação com outras células e que também conferem funções efetoras. Os linfócitos que deixam o órgão linfático primário são classificados como células *naïves* ou virgens por não terem sido expostas ainda a antígeno. Um exame minucioso dos linfócitos emergentes é seguido pela eliminação de mais de 90% das células que são identificadas como inadequadas, em grande parte por causa de sua reação com as moléculas do próprio corpo (autorreatividade). Esses linfócitos são eliminados por apoptose, um mecanismo que envolve a ativação de uma via genética que garante rápida desintegração das células selecionadas com mínimo dano para os tecidos circunjacentes.

Mesmo com a eliminação da maioria das suas células, os órgãos linfáticos primários ainda produzem enorme número de linfócitos B e linfócitos T portadores de um variado repertório de especificidades antigênicas. As células liberadas se disseminam por todo o corpo, para o tecido linfático difuso, tecido linfático secundário (i. e., tecido linfoide associado a mucosa) e órgãos linfáticos secundários (p. ex., linfonodos), onde irão se deparar com o antígeno.

Medula óssea

A estrutura e as principais funções hematopoéticas da medula óssea estão apresentadas no Capítulo 4. Em mamíferos, a medula óssea é a fonte de células-tronco pluripotentes (p. ex., precursores do linfócito B e do linfócito T) e de diferenciação dos linfócitos B. Estes estão localizados adjacente ao endóstio do osso, e passam por diferenciação e seleção ao migrarem centralmente na direção dos seios venosos no espaço hematopoético. A maturação dos linfócitos B ocorre em íntima associação com as células reticulares estromais e macrófagos da medula óssea.

Nódulos linfáticos agregados ao intestino delgado distal

A maioria do tecido linfático organizado associado com o intestino recebe como atribuição funções relacionadas à imunidade mucosa e sistêmica (ver Tecido linfoide associado ao intestino, a seguir). Em ruminantes, porcos e carnívoros jovens há um grande

agregado isolado de nódulos linfáticos (a placa de Peyer ileal) no jejuno distal/íleo. Recentemente foi definido em ovinos e bovinos um papel específico para a placa de Peyer ileal na diversificação do repertório pré-imunológico de receptores de antígeno e na expansão das primeiras populações de linfócitos B (Fig. 8.5).

A remoção da placa de Peyer ileal de um ovino resulta em declínio significativo no número de linfócitos B maduros circulantes.

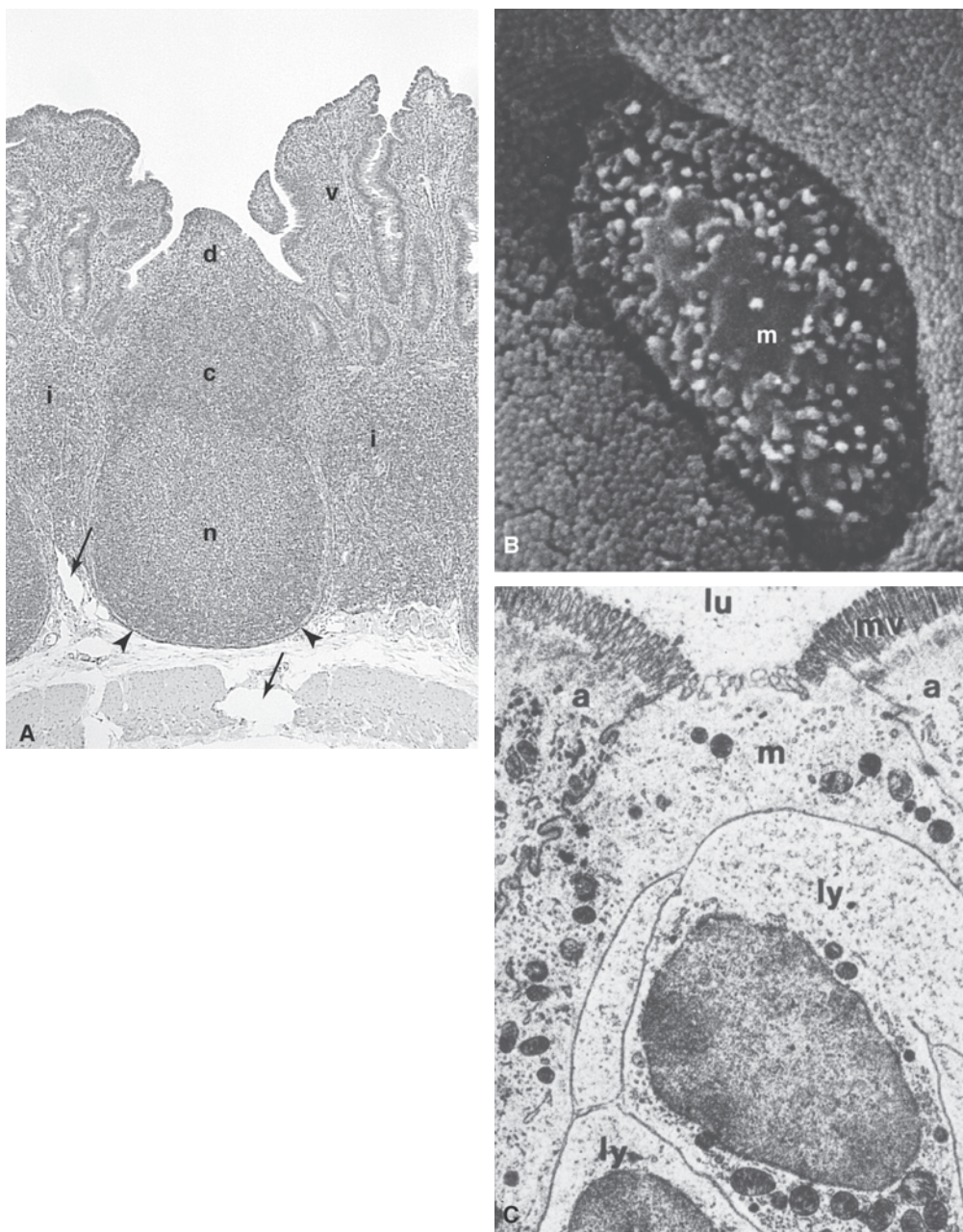


FIGURA 8.5 **A.** Nódulos linfáticos agregados no jejuno (cordeiro). Um grande linfonodo saculiforme (n) está separado de outros nódulos na submucosa por amplas regiões intermodulares (linfócito T) (i). Uma coroa (corona) conspícua (c) se interpõe entre o nódulo e uma ampla região em domo (d) que se estende até o lúmen do intestino. Vilosidade (v); seios linfáticos (setas); cápsula do nódulo (pontas de seta). Hematoxilina e eosina. **B.** Placa de Peyer no jejuno (bezerro com 3 semanas de idade). Micropregas curtas estão presentes sobre uma célula M (m) na superfície do domo; células absorptivas adjacentes exibem microvilosidades densamente compactadas ($\times 10.000$). **C.** Placa de Peyer, jejuno (bezerro, 3 semanas de idade). Uma célula M (m) com micropregas está entre duas células absorptivas (a), que contêm microvilosidades, (mv) e envolve linfócitos (ly). Lúmen (lu) ($\times 7.500$).

Aos 2 meses de idade, o peso da placa de Peyer ileal equivale a mais do que o dobro do peso do timo.

A intensa divisão celular nos nódulos agregados independe de antígeno estranho. Analogamente à bolsa aviar descrita mais adiante, é provável que ocorram os processos de seleção positiva e negativa dos linfócitos, assegurando a adequação dos linfócitos que tenham permissão para mergulhar nas circulações sanguínea e linfática.

É importante notar que os primeiros imigrantes para o grande agregado isolado de nódulos linfáticos no intestino delgado distal de ovinos e também para a bolsa aviar já estão comprometidos com a linhagem dos linfócitos B. Assim, nenhum desses órgãos é estritamente um órgão linfático primário; ou seja, não ocorre formação *de novo* de linfócitos B a partir de precursores não comprometidos.

Bolsa cloacal das aves

A dicotomia das linhagens de linfócitos T e linfócitos B foi originalmente revelada em aves. Linfócitos B foram descobertos em associação com a bolsa cloacal das aves. A **bolsa cloacal** (bolsa de Fabricius) é um órgão linfático localizado na parede dorsal da cloaca (Fig. 8.6). A bolsa é considerada, em termos funcionais, como equivalente à medula óssea dos mamíferos no que tange à diferenciação de linfócitos B.

Desde o 8º até 15º do desenvolvimento dos embriões da galinha, as células precursoras comprometidas com a linhagem dos linfócitos B migram para o órgão em desenvolvimento. Nódulos linfáticos se formam como invaginações do epitélio cloacal penetrando nos tecidos subjacentes da cloaca, aproximadamente no 12º dia de incubação. Nessa ocasião, pregas longitudinais que contêm os nódulos e um estroma de células reticulares epiteliais protuberam na direção do lúmen bursal, seguindo-se a formação de zonas central clara e periférica escura e o início da diferenciação dos linfócitos no interior dos nódulos. O epitélio colunar simples ou pseudo-estratificado suprajacente aos nódulos no interior das pregas tem a

notável capacidade de transcitose de macromoléculas, inclusive antígenos, desde o lúmen da bolsa até o interior dos nódulos.

Timo

O timo tem origem como uma excrescência sólida proveniente do epitélio (endoderma) da terceira bolsa faríngea. A disseminação das células epiteliais origina um retículo epitelial tímico, que é invadido por vasos sanguíneos provenientes do mesênquima circunjacente. A migração das células-tronco linfocíticas desde a medula óssea até o timo ocorre no início da ontogenia e provavelmente está associada com sinais quimiotáticos produzidos pelo *anlage* tímico. As células-tronco linfocíticas invadem os interstícios, ocupando os espaços entre as células epiteliais. Assim, com frequência o timo é chamado “órgão linfoepitelial”. No interior do timo, células-tronco linfocíticas se desenvolvem e originam linfócitos T.

O timo compõe-se de lobos direito e esquerdo, cada qual circundado por uma cápsula de tecido conjuntivo que tem continuidade com delgados septos que subdividem os lobos em lóbulos parcialmente separados. A medula central de cada lóbulo é um ramo de tecido que tem origem numa haste central no lobo, e é circundada por um córtex (Fig. 8.7).

Córtex

O córtex tímico é formado principalmente por um retículo epitelial e por linfócitos (Fig. 8.8). As **células reticulares epiteliais** estreladas possuem grandes núcleos ovoides e pálidos e longos processos citoplasmáticos ramificantes que contêm numerosos filamentos intermediários; suas organelas celulares são inconspícuas. Células reticulares epiteliais adjacentes estão interconectadas por desmossomos, formando assim uma rede estromal celular. Na periferia dos lóbulos e em torno dos espaços perivasculares, uma camada simples de células epiteliais longas e achatadas forma um revestimento contínuo. Linfoblastos e linfócitos de tamanho médio predominam nas malhas ou no retículo epitelial periférico, onde passam por divisões mitóticas que produzem pequenos linfócitos, que se diferenciam no córtex profundo. **Macrófagos de corpo tingível**, que são comuns nas proximidades da medula, fagocitam e eliminam linfócitos T mortos e frequentemente contêm remanescentes linfocíticos. O córtex tímico se cora de forma muito mais intensa do que a medula por conter maior número de linfócitos (Fig. 8.9).

Medula

Muitas das células reticulares epiteliais na medula têm a mesma estrutura daquelas no córtex; mas outras são muito maiores e, assim, sua natureza epitelial fica mais evidente. Essas células maiores contêm mais mitocôndrias, um retículo endoplasmático rugoso mais extenso, um complexo de Golgi bem desenvolvido e grânulos em comparação com as células reticulares epiteliais corticais.

Algumas células reticulares epiteliais medulares formam **corpúsculos tímicos**, também chamados corpúsculos de Hassall (Fig. 8.10). Os corpúsculos são constituídos de uma a várias grandes células centrais degeneradas, circundadas por células queratinizadas planas num arranjo concêntrico. As células cor-

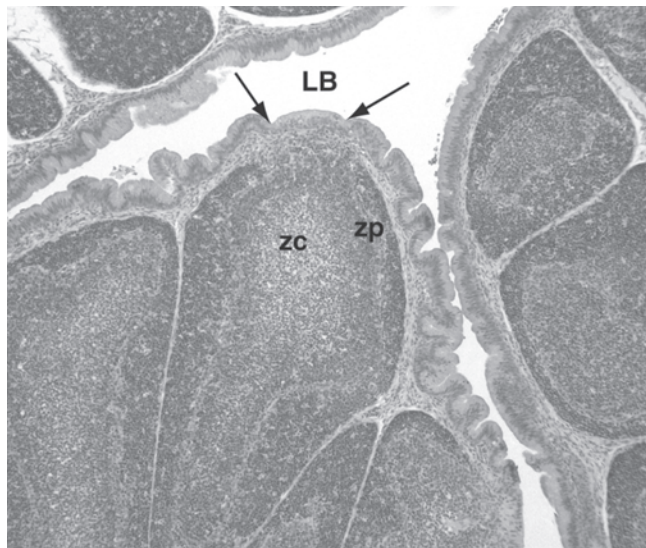


FIGURA 8.6 Bolsa cloacal (galinha). Um epitélio modificado (entre setas) se situa por sobre um linfonodo que contém uma zona periférica (zp) escura e uma zona central (zc) clara. Lúmen bursal (LB). Hematoxilina e eosina.

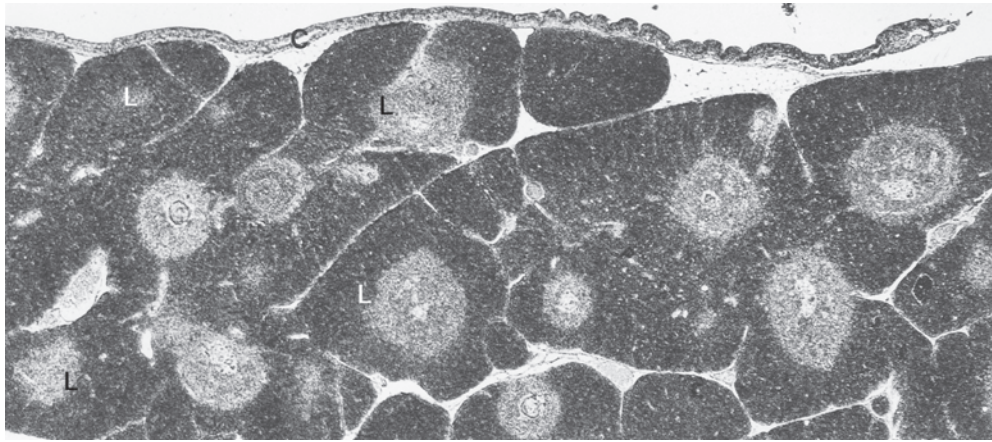


FIGURA 8.7 Timo (gato). Os lóbulos tímicos (L), cada qual consistindo em uma medula pálida circundada por um córtex escuro, estão separados por septos de tecido conjuntivo delgados. Cápsula (C). Hematoxilina e eosina ($\times 20$).

pusculares estão conectadas por desmossomos e contêm feixes de filamentos intermediários.

Células dendríticas interdigitantes, similares àquelas presentes nas áreas de órgãos linfáticos secundários alocados aos linfócitos T, também estão presentes na medula. As células no interior das malhas da rede reticular epitelial são predominantemente pequenos linfócitos, juntamente com alguns macrófagos.

Vasos sanguíneos, vasos linfáticos e nervos

A irrigação sanguínea do timo é derivada de artérias que penetram no parênquima na junção corticomedular através dos

septos de tecido conjuntivo. As artérias se dividem em arteríolas que avançam ao longo da junção e dão origem a uma rede capilar no córtex. Em seguida, os capilares drenam para vênulas pós-capilares localizadas na junção corticomedular ou na medula; as vênulas pós-capilares se unem a veias nos septos de tecido conjuntivo. Os capilares corticais se caracterizam por um endotélio contínuo, tecido conjuntivo perivascular e por uma bainha de

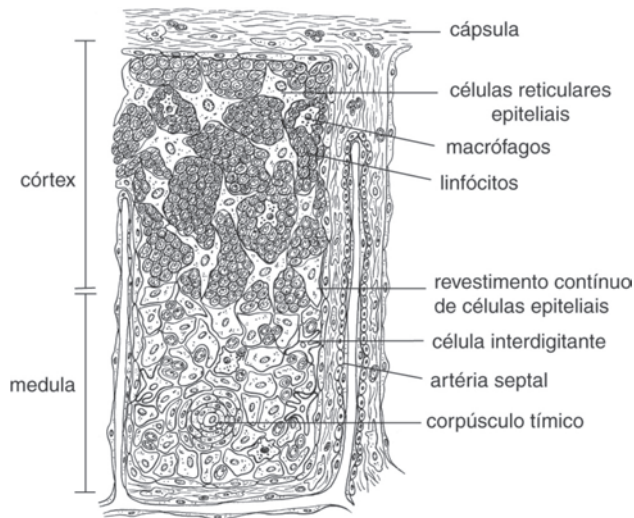


FIGURA 8.8 Desenho esquemático de uma parte de um lóbulo tímico. O lóbulo é constituído pelo córtex e pela medula, e apresenta uma margem de células epiteliais achatadas. O retículo epitelial do córtex está intensamente infiltrado por linfócitos que passam por divisão e diferenciação celulares. As células epiteliais da medula podem formar arranjos concêntricos chamados corpúsculos tímicos ou corpúsculos de Hassall. Vasos sanguíneos irrigam o lóbulo através da cápsula e de septos delgados de tecido conjuntivo até alcançar a junção corticomedular.

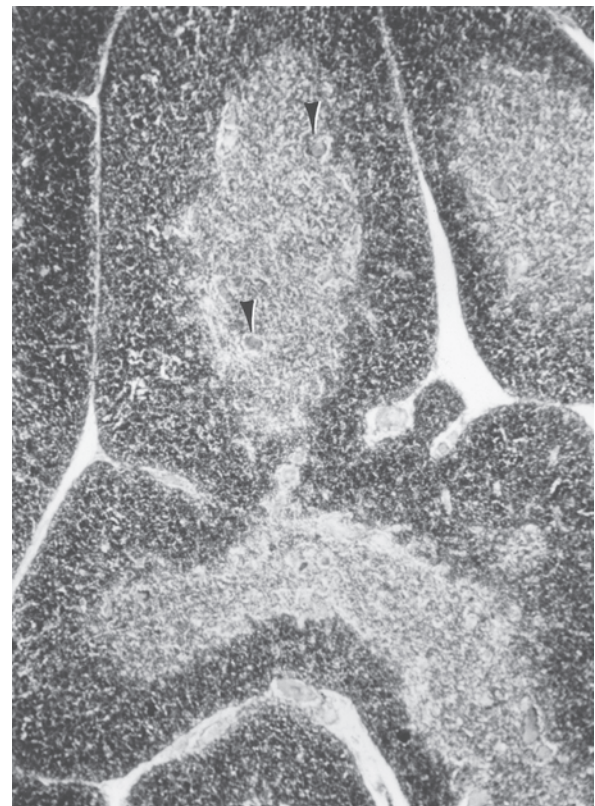


FIGURA 8.9 Timo (cão). O córtex escuro é facilmente diferenciável da medula clara, na qual são rapidamente identificados corpúsculos tímicos (pontas de seta). Hematoxilina e eosina ($\times 40$).

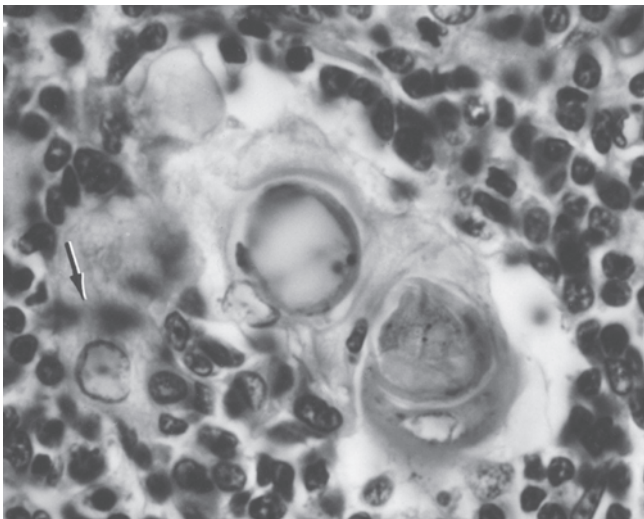


FIGURA 8.10 Corpúsculos tímicos, timo (cão). Observe o arranjo das células em camadas concêntricas e uma célula reticular epitelial aumentada (seta), que provavelmente é o ponto de origem de um novo corpúsculo tímico. Hematoxilina e eosina ($\times 735$).

processos celulares reticulares epiteliais. Em conjunto, essas camadas formam a **barreira hematotímica**, que diminui o acesso de antígenos circulantes que poderiam interferir com a seleção positiva de linfócitos no tecido cortical. A ausência de tal barreira na junção corticomedular permite que antígenos circulantes contribuam para os processos de seleção negativa dos linfócitos.

Os linfócitos T entram no sangue pela migração através do endotélio de vênulas pós-capilares na junção corticomedular. Os linfócitos T liberados do timo se estabelecem nas áreas destinadas a essas células nos órgãos linfáticos e nos tecidos linfáticos difuso e secundário.

O timo é particularmente ativo em animais jovens, e a involução normal do órgão ocorre depois da maturidade sexual. A involução do timo se caracteriza por uma depleção gradual de linfócitos (especialmente do córtex), crescimento das células reticulares epiteliais e invasão do parênquima por adipócitos brandos originários do tecido conjuntivo interlobular. Em animais adultos, o timo consiste em cordões estreitos de linfócitos, em que há predomínio de células reticulares epiteliais aumentadas, circundadas por tecido adiposo.

ÓRGÃOS E TECIDOS LINFÁTICOS SECUNDÁRIOS

Os **órgãos e tecidos linfáticos secundários** estão estrategicamente situados em locais de entrada dos antígenos, e são equipados com microambientes especializados preenchidos pelas células apresentadoras de antígeno necessárias para indução de uma resposta imune. Órgãos e tecidos linfáticos secundários são expostos a antígeno de forma rotineira, o que contrasta frontalmente com os órgãos linfáticos primários, nos quais a exposição ao antígeno é rigidamente controlada. Os antígenos são transportados de seu local de ingresso no corpo até os tecidos linfáticos secundários

através do sangue ou da linfa, livres ou associados com células como as dendríticas e/ou macrófagos. Os tecidos linfáticos secundários estão associados com superfícies mucosas e, assim, constituem o tecido linfático associado à mucosa (TLAM). Os órgãos linfáticos secundários são linfonodos, baço, e nodos hemais.

Tecido linfático associado à mucosa

As células do sistema imunológico estão presentes junto ou na própria mucosa dos tratos respiratório, digestivo e urogenital e na glândula mamária, e são coletivamente conhecidas como **TLAM (tecido linfático associado à mucosa)**. Esses tecidos linfáticos funcionam como um sistema imunológico mucoso integrado para incrementar as barreiras mecânicas e químicas dos epitélios mucosos superficiais. Nódulos linfáticos solitários, bem como agregados de nódulos, são comuns no tecido conjuntivo subepitelial da maioria das membranas mucosas. Os nódulos linfáticos são especialmente numerosos nos sistemas digestivo e respiratório e estão também presentes no trato urogenital e em torno do olho. Os nódulos linfáticos agregados na faringe são denominados tonsilas.

Tonsilas

As **tonsilas** são frequentemente o local de um primeiro encontro com agentes infecciosos e outros antígenos. A produção local de anticorpos por células tonsilares é importante para uma rápida resposta imune inicial e para uma resposta subsequente mais generalizada.

As tonsilas estão localizadas numa posição adjacente ao lúmen do órgão hospedeiro e são revestidas por epitélio escamoso estratificado (orofaringe) ou por epitélio colunar pseudoestratificado (nasofaringe). A superfície tonsilar pode ser relativamente lisa (p. ex., tonsila palatina de cães e gatos) (Fig. 8.11A) ou apresentar invaginações superficiais, conhecidas como fóssulas tonsilares, que têm continuidade na forma de criptas penetrantes profundas (p. ex., tonsila lingual em cavalos e tonsila palatina em cavalos e ruminantes) (Fig. 8.11B). Essas invaginações permitem uma concentração mais elevada de tecido linfático em determinada área.

O epitélio em geral é infiltrado, em grau variável, com linfócitos, neutrófilos e macrófagos. Essa infiltração é particularmente pronunciada nas tonsilas da orofaringe. Leucócitos que chegam ao lúmen formam **corpúsculos salivares** (Fig. 8.11B). Quando não são deslocadas para fora das fóssulas por secreções provenientes das glândulas salivares circunjacentes, essas células, junto a microrganismos, podem obstruir as fóssulas e causar inflamação.

Por baixo do epitélio, um tecido linfático difuso que contém plasmócitos circunda os nódulos linfáticos, que frequentemente exibem um centro germinativo e um capelo (manto) de pequenos linfócitos adjacentes ao epitélio. A tonsila está separada do tecido circunjacente por uma nítida cápsula de tecido conjuntivo, o que possibilita a “enucleação” da tonsila (p. ex., tonsila palatina do cão). Essencialmente, os vasos sanguíneos tonsilares têm a mesma distribuição e características dos vasos dos linfonodos (ver seção Linfonodo, mais adiante). Não existem vasos linfáticos aferentes. Há um plexo de capilares linfáticos nas ca-

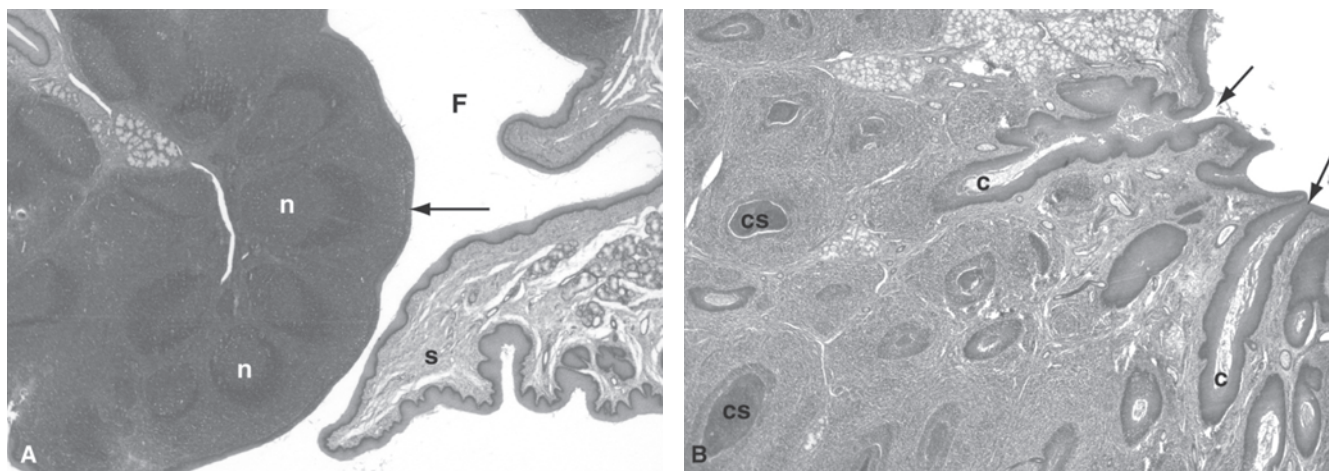


FIGURA 8.11 Tonsila palatina. **A.** Cão. O tecido linfático está mergulhado numa fossa (F), parcialmente coberto por uma prega semilunar (s). A superfície tonsilar lisa (seta) é um epitélio escamoso estratificado que se sobrepõe a muitos nódulos linfáticos (n). **B.** Bezerra. O epitélio escamoso estratificado invagina, formando fóssulas tonsilares (setas) que têm continuidade como tubos epiteliais cegos, ou criptas (c), circundados por tecido linfático. Corpúsculos salivares (cs). Hematoxilina e eosina.

madras profundas da tonsila, que drena para os vasos linfáticos eferentes, mais calibrosos, existentes na cápsula tonsilar.

Tecido linfático associado ao brônquio

TLAB é o acrônimo para **tecido linfático associado ao brônquio**, constituído por aglomerados de linfócitos presentes nas paredes de brônquios e bronquíolos. Estão presentes tanto linfócitos T como linfócitos B, principalmente em locais entre uma arteríola e o epitélio brônquico, mas essas células não estão organizadas em nódulos, como é o caso dos nódulos linfáticos agregados intestinais. O desenvolvimento do TLAB depende de antígeno, e esse tecido não é uma estrutura constitutiva em todas as espécies. A presença de TLAB varia amplamente, desde 100% em coelhos e ratos, 50% em cobaias e 33% em porcos até a ausência em pulmões de gatos e humanos. O TLAB não é bem desenvolvido em ovinos e bovinos.

Tecido linfático associado ao intestino

TLAI é o acrônimo para **tecido linfático associado ao intestino**, constituído por nódulos linfáticos solitários e agregados, linfócitos intraepiteliais, linfócitos subepiteliais, plasmócitos e macrófagos. **Nódulos linfáticos agregados** (placas de Peyer) que ocorrem no intestino delgado são visíveis como elevações na mucosa (Figs. 8.5, 8.12 e 8.13). Essas áreas linfáticas são mais conspícuas no íleo, e aparecem em ruminantes, porcos e carnívoros como uma grande placa isolada que involui no animal jovem e pode ter função diferente daquela das placas menores. Os numerosos e discretos nódulos linfáticos agregados do intestino delgado e os nódulos agregados ou solitários disseminados do cólon e reto persistem até a vida adulta.

O tecido linfático agregado do intestino contém (a) nódulos linfáticos submucosos com grande atividade mitótica (Fig. 8.13), (b) uma zona de pequenos linfócitos que reveste o linfonodo submucoso (a coroa), (c) uma região intermedular rica em linfócitos T e em vênulas pós-capilares através das quais ocorre recirculação

dos linfócitos, (d) uma região elevada por cima dos nódulos linfáticos (o domo) e (e) um epitélio associado ao nódulo. Os domos estão localizados entre vilosidades e criptas típicas do intestino delgado. O epitélio associado a nódulo que reveste o domo não possui células caliciformes, mas contém **células M**, que apresentam diversas micropregas de sua superfície luminal (Fig. 8.13). É comum as células M envolverem grupos de linfócitos e ocasionalmente circundarem macrófagos e células dendríticas.

Linfonodos

Linfonodos, situados ao longo do extenso sistema de drenagem dos vasos linfáticos, filtram antígenos da linfa antes de retorná-la à corrente sanguínea. Eles constituem o único órgão linfático que possui vasos e seios linfáticos aferentes e eferentes. Comumente esses órgãos exibem ligeira indentação, o **hilo**, por onde os vasos sanguíneos e linfáticos entram ou saem do linfonodo. O parênquima está organizado num córtex de nódulos linfáticos e de tecido linfático difuso, e numa medula de tecido linfático arranjado em cordões (Fig. 8.14).

Os linfonodos estão circundados por uma cápsula primariamente de tecido conjuntivo denso irregular. Em ruminantes, também estão presentes células musculares lisas. Trabéculas se estendem desde a cápsula até o parênquima na forma de septos irregulares que estão distribuídos por todo o córtex e medula (Fig. 8.15). As trabéculas proporcionam sustentação para o nodo inteiro, transportam vasos sanguíneos e nervos e estão circundadas por seios. O estroma do linfonodo é composto por células reticulares e fibras. Linfócitos, macrófagos e plasmócitos são sustentados por essa malha reticular.

Vasos e seios linfáticos

Vasos linfáticos aferentes penetram na cápsula em diversos locais diferentes e se abrem para o **seio subcapsular** (Fig. 8.14). Existem válvulas tanto nos vasos linfáticos aferentes como nos eferentes.

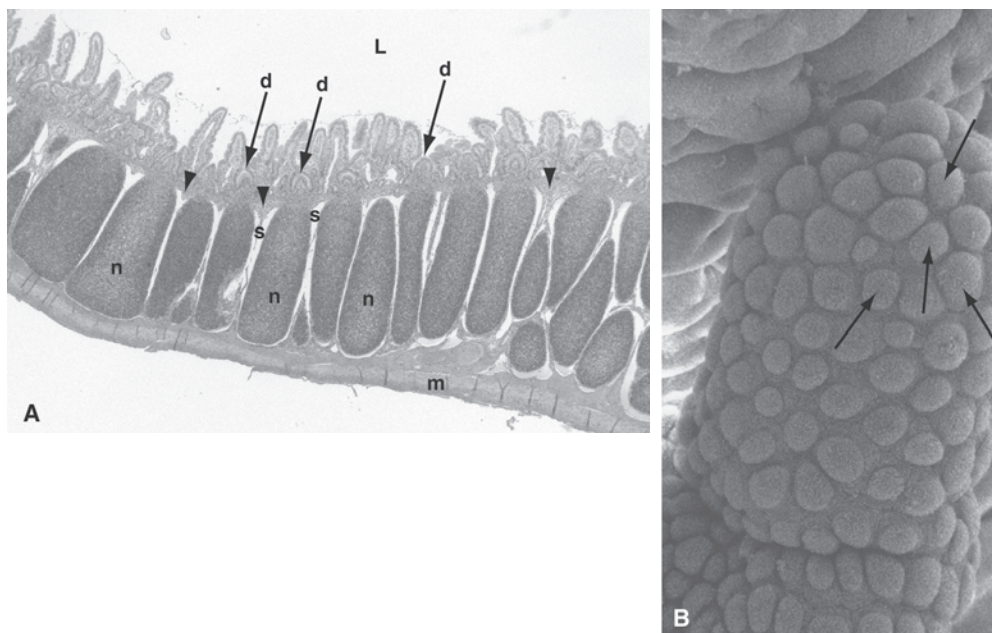


FIGURA 8.12 Nódulos linfáticos agregados ileais. **A.** Cabrito. A submucosa contém muitos nódulos linfáticos de grandes dimensões em aposição (n) que são separados por seios linfáticos (s) e pequenas regiões internodulares triangulares (linfócitos T) (pontas de seta). Pequenos domos cônicos (d) se salientam através da túnica mucosa para fazer contato com o lúmen intestinal (L). Túnica muscular (m). Hematoxilina e eosina. **B.** Bezerro. Epitélio associado a nódulo. Uma população homogênea de células epiteliais modificadas possuindo pregas superficiais (setas) sobrepõe-se ao nódulo.

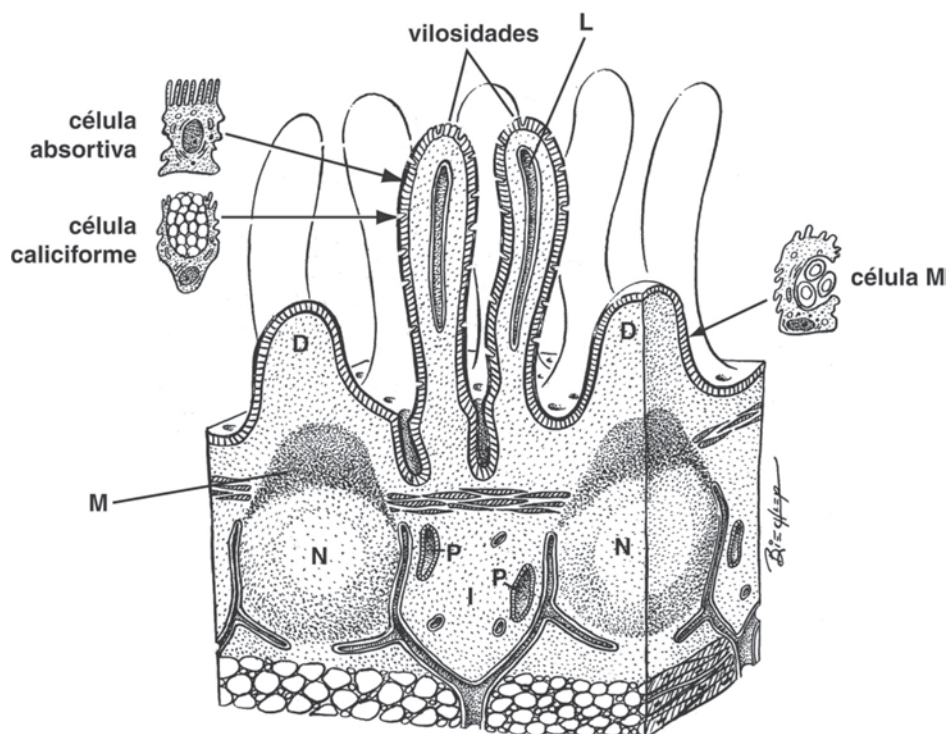


FIGURA 8.13 Ilustração esquemática de parte de nódulos linfáticos agregados no intestino delgado. Os nódulos linfáticos submucosos (N) estão cobertos por um manto (M) e se situam abaixo do domo (D). O epitélio associado ao nódulo, sobrejacente ao domo, contém muitas células M imiscuídas entre células absorptivas, mas não possui células caliciformes. Estão presentes vênulas pós-capilares (P) e linfócitos T na região internodular (I), que, juntamente com a lâmina própria das vilosidades, é drenada pelos vasos linfáticos (L).

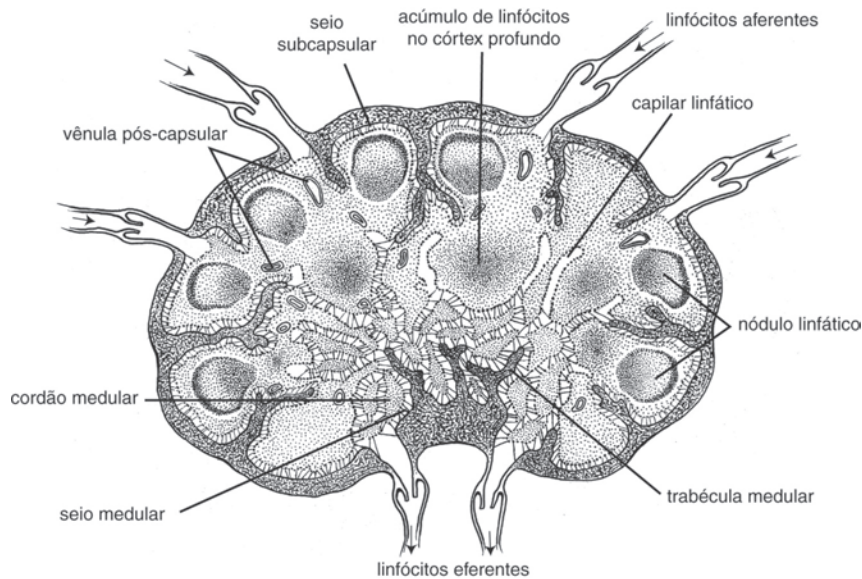


FIGURA 8.14 Ilustração esquemática de um linfonodo. A direção do fluxo da linfa está indicada pelas setas.

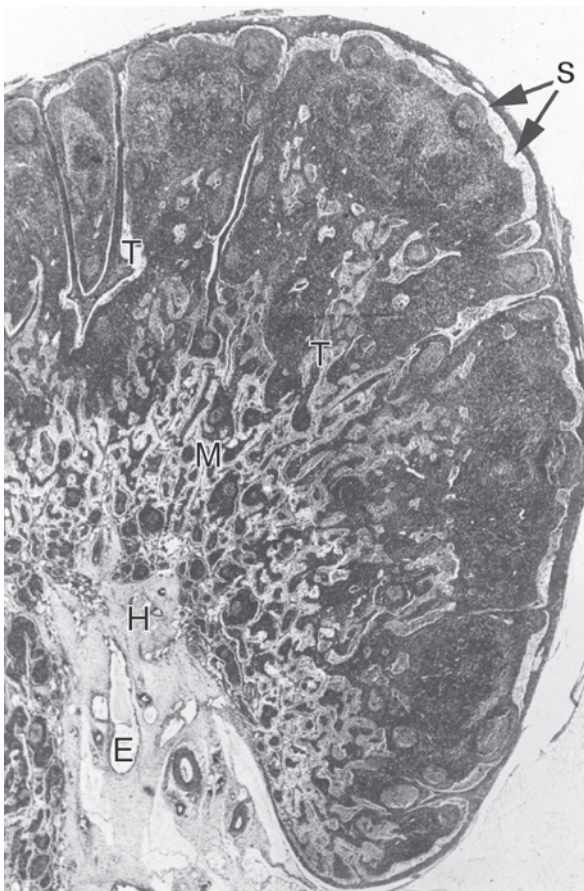


FIGURA 8.15 Linfonodo (vaca). O córtex escuro com nódulos linfáticos situa-se adjacente à medula com aspecto mais claro. Seios subcapsulares (S) e trabeculares (T) têm continuidade com os seios medulares (M) que drenam na direção do hilo (H) que contém vasos linfáticos eferentes (E). Hematoxilina e eosina (× 10). (Cortesia de A. Hansen.)

tes; isso garante um fluxo unidirecional da linfa. **Seios corticais** emergem do seio subcapsular, para acompanhar as trabéculas de tecido conjuntivo e terem continuidade nos **seios medulares**. Esses seios formam uma rede de canais ramificantes e anastomosantes que convergem na direção do hilo para se abrirem nos vasos linfáticos eferentes. Toda a linfa deixa o nodo por meio dos vasos linfáticos eferentes (Fig. 8.14).

Os seios são revestidos por células reticulares similares às células endoteliais que formam um revestimento contínuo na parte proximal do seio adjacente à cápsula e às trabéculas. Nas proximidades do parênquima, o revestimento sinusal passa a ser mais descontínuo. Os lúmens dos seios são atravessados por uma densa rede de células reticulares interconectadas presas às paredes sinuais por meio de numerosos processos delgados (Fig. 8.16). Muitos macrófagos estão fixados a essa rede. Linfócitos, macrófagos e células dendríticas permanecem livres dentro da malha estromal e também no lúmen sinusal. As células reticulares provavelmente funcionam como um defletor para retardar o fluxo linfático no interior dos seios e para facilitar tanto as interações entre antígeno e célula como as atividades fagocíticas dos macrófagos. Então, a linfa é filtrada para o parênquima através de lacunas existentes nas paredes do seio; com isso, as células parenquimatosas têm acesso aos antígenos, células e matéria particulada transportados pela linfa.

Córtex

A maior parte do córtex externo é constituída por nódulos linfáticos primários e secundários separados por tecido linfático difuso (Fig. 8.15). O córtex profundo é composto de tecido linfático difuso e drenado por linfáticos (Fig. 8.15). Tendo em vista que a maioria dos linfócitos no córtex profundo se origina do timo, essa área é conhecida como área dos linfócitos T ou zona timodependente. O termo paracórtex vem sendo aplicado variadamente ao córtex profundo ou ao tecido linfático difuso tanto das regiões corticais profundas como superficiais.

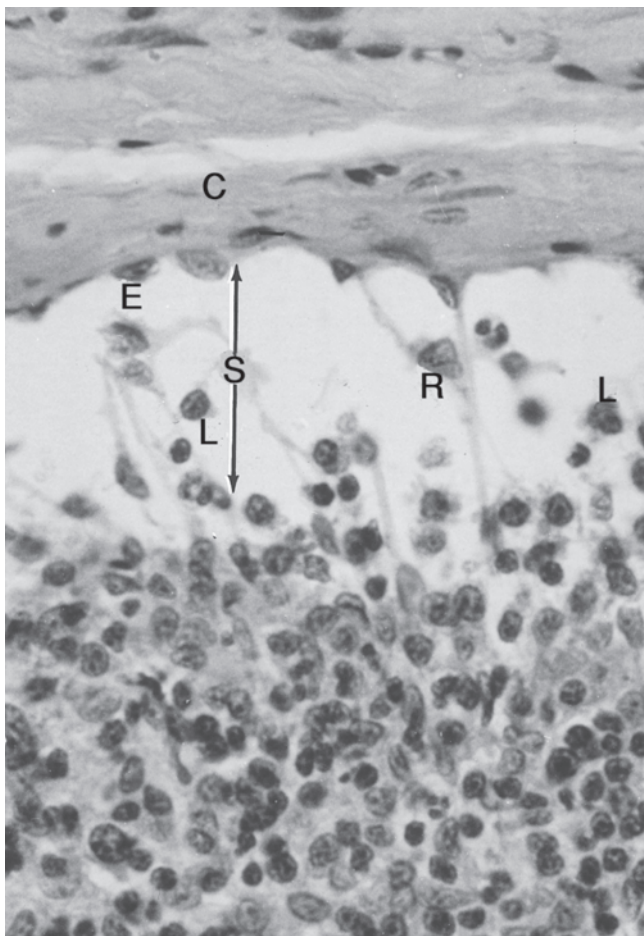


FIGURA 8.16 Linfonodo (cão). Por baixo da cápsula de tecido conjuntivo (C) está o seio subcapsular (S) revestido por células reticulares similares às células endoteliais (E). Células reticulares (R) e linfócitos (L) estão presentes no seio. Tricrômio de Crossman ($\times 600$).

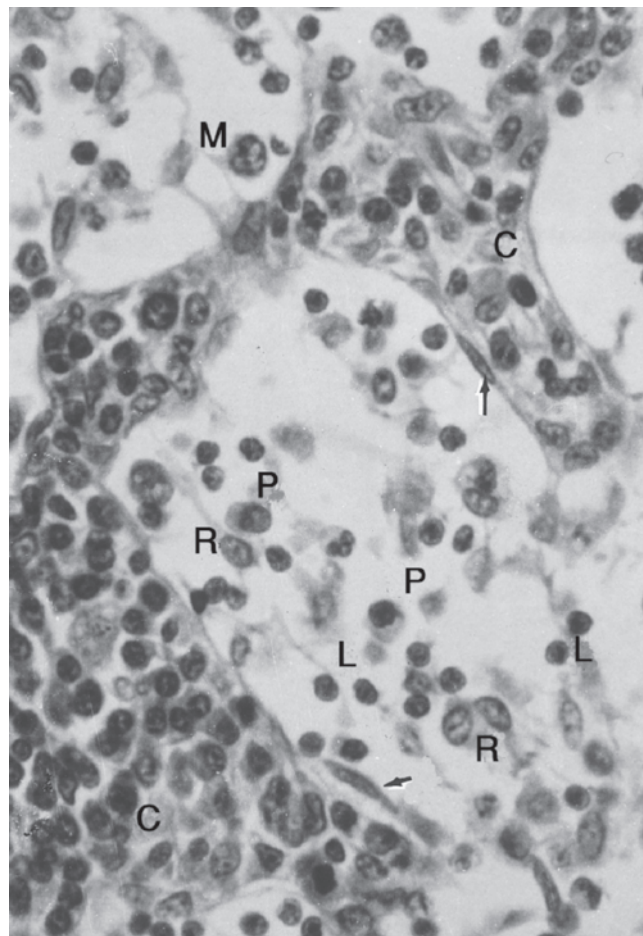


FIGURA 8.17 Linfonodo, medula (cão). Células reticulares achatadas, similares às células endoteliais (setas) revestem o seio medular que contém linfócitos (L), macrófagos (M), plasmócitos (P) e células reticulares (R). Cordões medulares (C) estão compostos por linfócitos, macrófagos e plasmócitos. Tricrômio de Crossman ($\times 600$).

Medula

A medula do linfonodo não é tão organizada quanto o córtex. O tecido linfático se estende desde as áreas corticais alocadas aos linfócitos T na forma de **cordões medulares**, que se ramificam e anastomosam por toda a medula (Fig. 8.14). Os cordões medulares estão separados por uma rede de seios e de trabéculas de tecido conjuntivo. Há predomínio de plasmócitos na malha estromal dos cordões medulares, que também contém linfócitos e macrófagos (Fig. 8.17).

Vasos sanguíneos e nervos

As artérias principais entram no linfonodo no hilo, ao passo que vasos menos calibrosos penetram pela cápsula em diversos locais. Depois de penetrar no hilo, algumas artérias se ramificam para irrigar diretamente os cordões medulares enquanto outros ramos entram nas trabéculas para irrigar o tecido conjuntivo e a cápsula. Os vasos que irrigam os cordões medulares distribuem capilares ao longo de seu curso, e os vasos principais continuam avançando pelo córtex, onde ramos alimentam as redes capilares entre os (e no interior dos) nódulos. Os ramos internodulares for-

mam arcadas capilares por baixo do seio subcapsular e, em seguida, continuam a se internar até o córtex profundo para formar vênulas pós-capilares que, na maioria das espécies, são revestidas por um endotélio cuboide (Fig. 8.18). As vênulas pós-capilares se unem a veias nas trabéculas medulares que, por sua vez, esvaziam-se em veias que deixam o órgão pelo hilo.

Fibras nervosas inervam a cápsula e trabéculas, e nervos vasomotores formam redes perivascularres por todo o linfonodo.

Diferenças entre espécies

Linfonodos do porco são diferentes dos linfonodos da maior parte dos outros mamíferos (Fig. 8.19). Em sua maioria, os nódulos ocupam uma posição mais profunda no centro do nodo, ao longo de seios trabeculares. Podem ser observadas nas proximidades dos grupos de nódulos áreas similares ao córtex profundo dos nodos linfáticos convencionais, com muitas vênulas pós-capilares; mas a periferia do nodo é principalmente ocupada por tecido linforreticular frouxo que contém macrófagos e apenas poucos plasmócitos. Os vasos linfáticos aferentes entram na cápsula em um ou mais locais e penetram através das trabéculas pro-

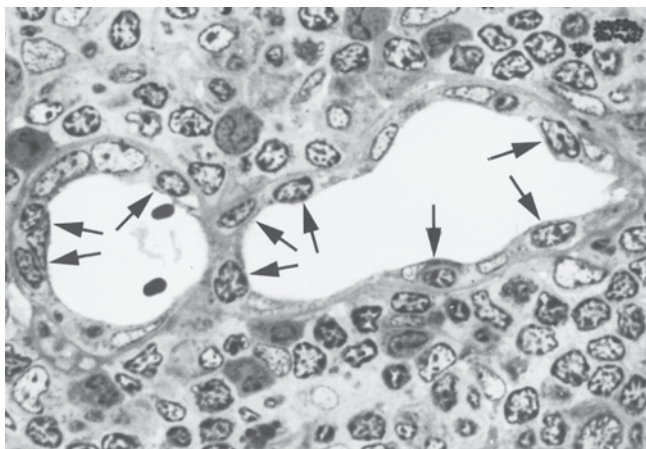


FIGURA 8.18 Linfonodo (cabra). Endotélio alto em vênulas pós-capilares com muitos linfócitos migratórios (setas). Perfusão vascular. Epon. Azul de toluidina ($\times 1.000$).

fundamente na área ocupada pelos nódulos linfáticos, onde se unem aos seios trabeculares. Em seguida, a linfa filtra até os seios periféricos que convergem e formam diversos vasos eferentes na periferia do nodo. Funcionalmente, o fluxo da linfa no linfonodo suíno é idêntico ao que ocorre em outros animais, porque em primeiro lugar a linfa aferente chega à área do nodo que é rica em nódulos linfáticos. Mas a linfa eferente é pobre em linfócitos em comparação com a linfa de outras espécies; acredita-se que linfócitos recirculantes deixem o linfonodo suíno através do sangue.

Artérias entram no linfonodo suíno com os vasos linfáticos aferentes, e as veias se exteriorizam com os vasos linfáticos eferentes. Como resultado, nem sempre é visualizado um hilo definido; em vez disso, são observadas indentações microscópicas parecidas com hilos nos locais de entrada dos vasos linfáticos aferentes. Muitos linfonodos pequenos podem se fundir, for-

mando assim um grande grupo de nodos, o que frequentemente contribui para a dificuldade de localização do hilo em linfonodos suínos.

Baço

O baço é o principal órgão linfático secundário envolvido na filtração do sangue e na preparação de respostas imunes contra antígenos transportados pelo sangue. Eritrócitos são armazenados na polpa vermelha do baço, e plaquetas são armazenadas nos cordões esplênicos. A principal atividade hemopoética do baço em animais adultos é a linfopoese. Por outro lado, a eritropoese é uma função importante do baço fetal, e a eritropoese esplênica persistirá em equinos e ruminantes neonatos durante várias semanas após o parto.

A elasticidade da membrana celular dos eritrócitos declina com o passar do tempo. Eritrócitos velhos são identificados quando não podem mais atravessar os estreitos espaços dos cordões esplênicos e as fendas interendoteliais dos seios venosos ou das vênulas na polpa vermelha. Então, macrófagos removem da circulação os eritrócitos lesionados.

A capacidade de filtração do sangue pelo baço é melhorada por uma rede de fibras reticulares ocupada por células reticulares e macrófagos. Praticamente qualquer secção da polpa vermelha contém diversos macrófagos repletos de fragmentos de eritrócitos engolfados e um pigmento de ferro chamado **hemossiderina**.

Cápsula e tecido de sustentação

O baço está circundado por uma espessa cápsula de tecido conjuntivo revestida pelo peritônio. A cápsula consiste em duas camadas: uma camada de tecido conjuntivo denso irregular e uma camada de músculo liso. A espessura total e a quantidade relativa de músculo liso variam com a espécie. Trabéculas compostas de fibras elásticas e de colágeno e de células musculares lisas se estendem desde a cápsula e do hilo até o parênquima. As trabéculas contêm artérias, veias, vasos linfáticos e nervos. A cáp-

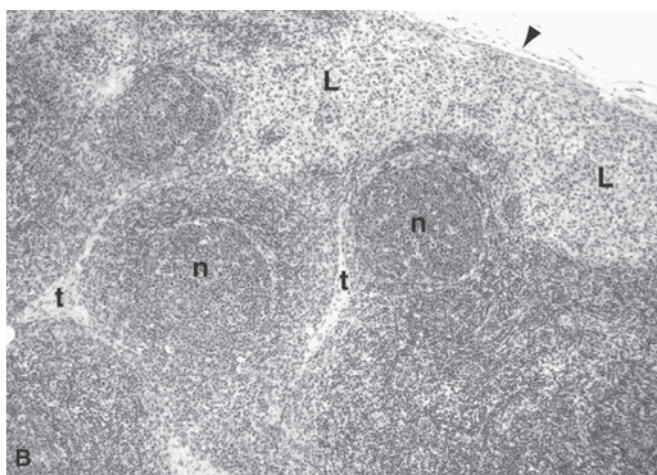
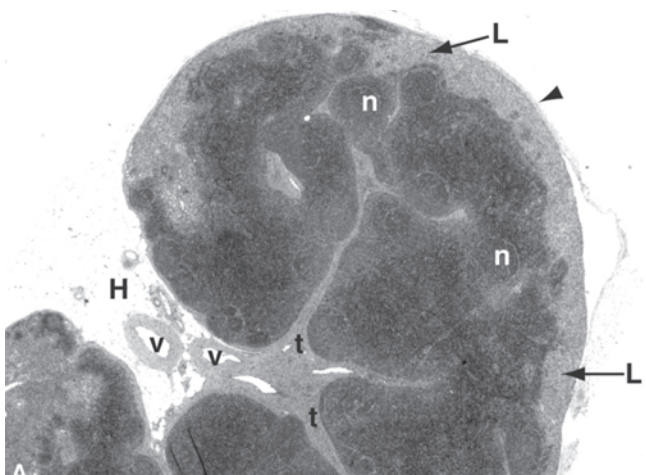


FIGURA 8.19 Linfonodo (porco). **A.** Vasos linfáticos aferentes (v) entram no nodo em um hilo (H) e acompanham trabéculas (t) para penetrar profundamente no parênquima, até chegar ao tecido central que contém nódulos linfáticos (n). Cápsula (ponta de seta). Tecido periférico frouxo (L). Hematoxilina e eosina. **B.** Maior ampliação mostrando o arranjo dos nódulos linfáticos (n) ao longo de trabéculas (t). Tecido periférico frouxo (L). Cápsula (ponta de seta). Hematoxilina e eosina.

sula, trabéculas e fibras reticulares dão sustentação ao parênquima esplênico, composto por uma polpa vermelha envolvida no armazenamento de eritrócitos e por uma polpa branca rica em linfócitos e com atividade nas respostas imunes.

Polpa vermelha

A maior parte do parênquima é constituída por **polpa vermelha**, que deve seu nome à vasta quantidade de sangue contido no interior da rede reticular (Fig. 8.20). A polpa vermelha é composta por seios venosos ou vênulas e **cordões esplênicos**. Nos baços de mamíferos, há dois tipos principais de polpa vermelha, dependendo do tipo de vasos pós-capilares: sinusais ou não sinusais. Entre os animais domésticos, apenas cães exibem seios venosos típicos, similares aos observados em baços humanos ou de rato.

Os **seios esplênicos** são canais vasculares amplos, revestidos por células endoteliais longas e orientados longitudinalmente, que contém microfilamentos contráteis alinhados em bandas paralelas e adjacentes às margens celulares laterais. Lacunas ou fendas na parede sinusal são criadas com a contração desses filamentos, o que permite a migração de eritrócitos provenientes dos cordões esplênicos circunjacentes para o lúmen do seio. As células de revestimento repousam numa lâmina basal fenestrada, e são suportadas por fibras reticulares, algumas das quais formam estruturas que se assemelham a um arco de barril que circundam o seio em ângulo

reto com o eixo longitudinal. Na maioria dos mamíferos domésticos, estão presentes vênulas, e não seios venosos. Seus amplos lúmens são revestidos por um endotélio fino com uma lâmina basal descontínua suportada por fibras e células reticulares. São comuns as aberturas entre células endoteliais nessa parede (Fig. 8.21).

Os estreitos **cordões esplênicos** situados entre os seios formam uma vasta rede tridimensional composta de fibras reticulares com células reticulares, eritrócitos, macrófagos, linfócitos, plasmócitos e outros leucócitos enredados. Os processos membranosos das células reticulares tendem a formar estruturas parecidas com canais que podem funcionar conduzindo o sangue na direção das fendas endoteliais nas paredes sinusais. Em baços desprovidos de seios, os cordões esplênicos são mais calibrosos que nos baços sinusais. A polpa vermelha de baços de ruminantes e suínos contém numerosas células musculares lisas, ao passo que a polpa vermelha de cães possui miofibroblastos: células que se parecem com fibroblastos, mas que exibem algumas características do músculo liso (p. ex., filamentos de actina e corpos densos).

Polpa branca

Polpa branca é o tecido linfático distribuído por todo o baço, compreendido por nódulos linfáticos e por tecido linfático difuso chamado **bainhas linfáticas periarteriais (BLPAs)** (Figs. 8.22 e 8.23). **Nódulos** da polpa branca são zonas de lin-

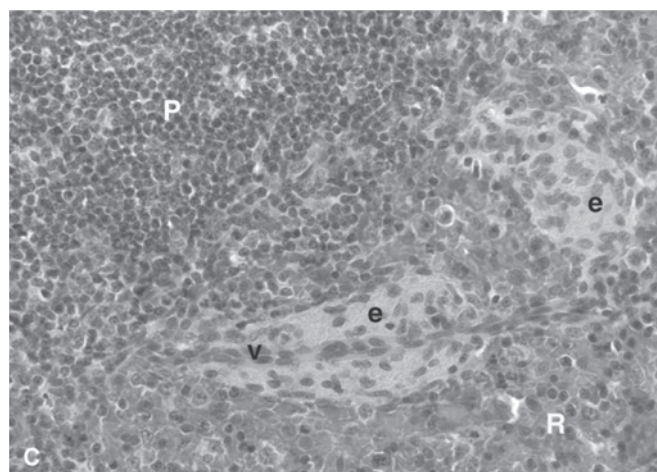
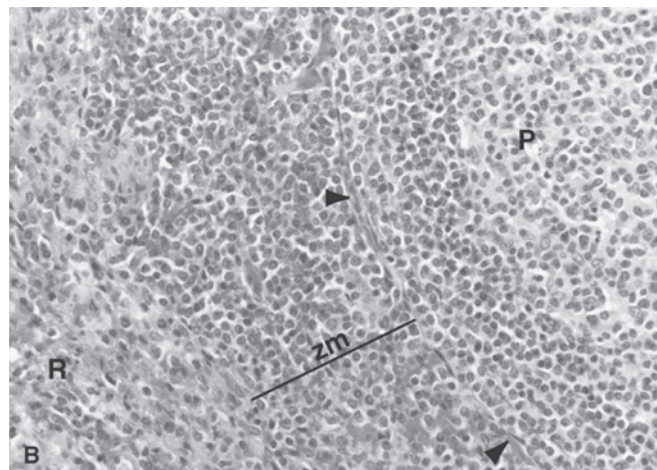
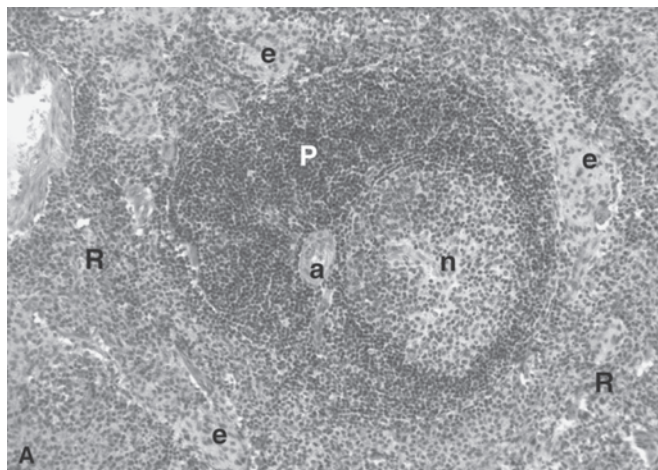


FIGURA 8.20 **A.** Baço (ovino). Uma artéria da polpa branca (a) está envolvida com linfócitos que constituem a bainha linfática periarterial (BLPA; P). Um nódulo (n) está imerso na BLPA. Capilares embainhados, ou elipsoides, estão circundados por uma ampla bainha macrófaga (e). Polpa vermelha (R). Hematoxilina e eosina. **B.** Baço (cavalo). Foi traçada uma linha indicativa da extensão da zona marginal (zm), que se situa entre a polpa branca (P) e a polpa vermelha (R). Um seio marginal (pontas de seta) está imediatamente adjacente à BLPA. **C.** Baço (cão). Um vaso estreito (v) avança através de uma ampla bainha macrófaga (e). Bainha linfática periarterial (P); polpa vermelha (R). Hematoxilina e eosina.

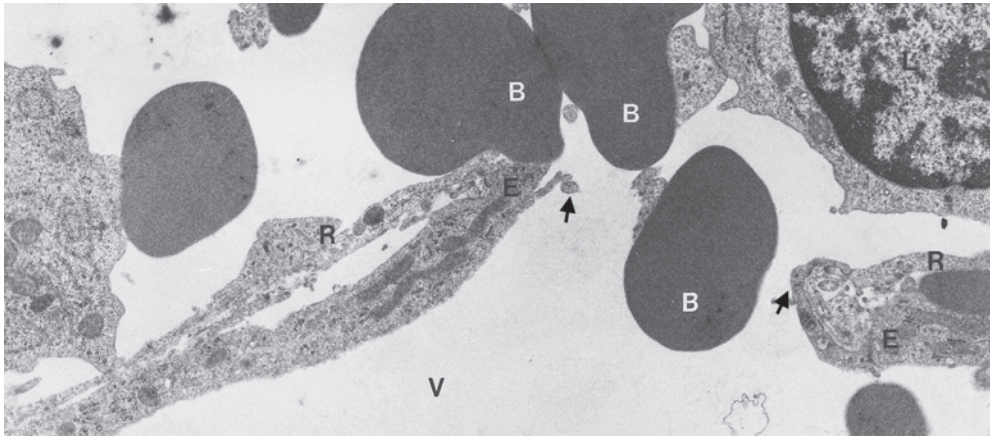


FIGURA 8.21 Baço (ovino). Micrografia eletrônica de uma vênula com eritrócitos (B) passando através de uma abertura na parede. Lúmen (V); endotélio (E); células reticulares (R); linfócito (L). As setas indicam as bordas da abertura endotelial ($\times 8.000$).

fócitos B e podem ou não ter centros germinativos, dependendo de seu estado funcional. Os BLPA são organizados ao longo da artéria da polpa branca. Dentro deles, linfócitos T estão concentrados adjacente à túnica média da artéria, enquanto a região periférica das bainhas contém uma mistura mais diversificada de linfócitos T e linfócitos B, macrófagos e células dendríticas. Por toda a polpa branca, células reticulares e fibras reticulares associadas formam um estroma tridimensional que contém linfócitos, macrófagos e células dendríticas de maneira parecida à que se observa nos linfonodos.

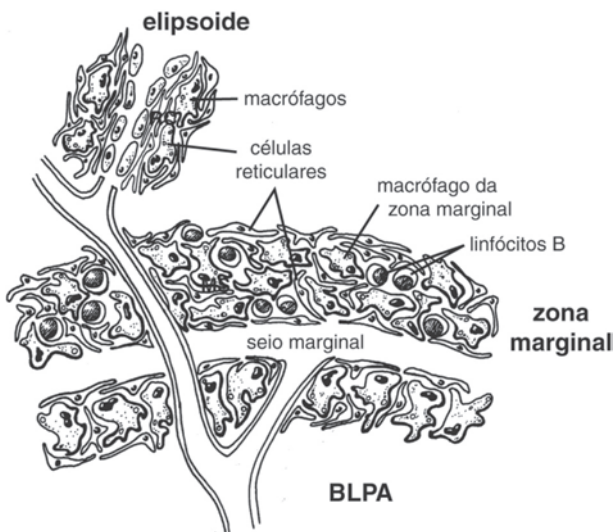


FIGURA 8.22 Ilustração esquemática da zona marginal e um elipsoide. Vasos sanguíneos deixam a bainha linfática periarterial (BLPA) para atravessarem uma orla de macrófagos, esvaziando no seio marginal, que representa o limite interno da zona marginal. A zona marginal está composta de células reticulares, linfócitos B e macrófagos da zona marginal. Alguns vasos sanguíneos atravessam a zona marginal e terminam na polpa vermelha na forma de capilares ou elipsoides embainhados. Essas estruturas estão circundadas por uma malha de células reticulares e macrófagos.

Zona marginal

A **zona marginal** se situa entre a polpa branca e a polpa vermelha. A periferia da polpa branca está limitada por um retículo circunferencial, de onde células reticulares se ramificam pela zona marginal. Esta se funde com os cordões esplênicos da polpa vermelha (Figs. 8.22 e 8.23). A rede reticular da zona marginal recebe capilares provenientes da polpa branca e alguns capilares terminais da polpa vermelha. Os capilares esvaziam num **seio marginal**, que é uma série de canais anastomosantes, não igualmente evidenciados em todas as espécies (Fig. 8.23). A partir desse ponto, o sangue é drenado de maneira lenta na direção dos seios venosos ou vênulas da polpa vermelha. Há muitos macrófagos e linfócitos B na zona marginal. Todos os elementos do sangue, bem como antígenos e partículas, são postos em contato com os macrófagos e linfócitos locais, o que facilita a fagocitose e o início de uma resposta imune. Antígenos veiculados pelo sangue e retidos dentro da zona marginal são transportados por macrófagos localizados nessa zona até a BLPA, um ambiente rico em linfócitos e células dendríticas recirculantes.

Vasos sanguíneos

A circulação do sangue através do baço tem importantes implicações funcionais, particularmente com respeito à estimulação antigênica e à extração de hemoglobina e ferro dos eritrócitos (Fig. 8.23). Ramos da artéria esplênica penetram na cápsula e se estendem até as grandes trabéculas, como **artérias trabeculares**. À medida que a artéria deixa a trabécula, passa a ser chamada **artéria da polpa branca**. À medida que essa artéria vai se tornando menor, a BLPA e a zona marginal ficam atenuadas e, finalmente, desaparece o retículo circunjacente. Cordões de polpa branca se estendem através da zona marginal atenuada até a polpa vermelha, formando canais de união. Ramos da artéria da polpa branca continuam a irrigar os leitos capilares no nódulo, terminando na zona marginal ou penetrando na polpa vermelha, quando dão formação a uma **artéria penicilar** (tufo em escova). Cada ramo da

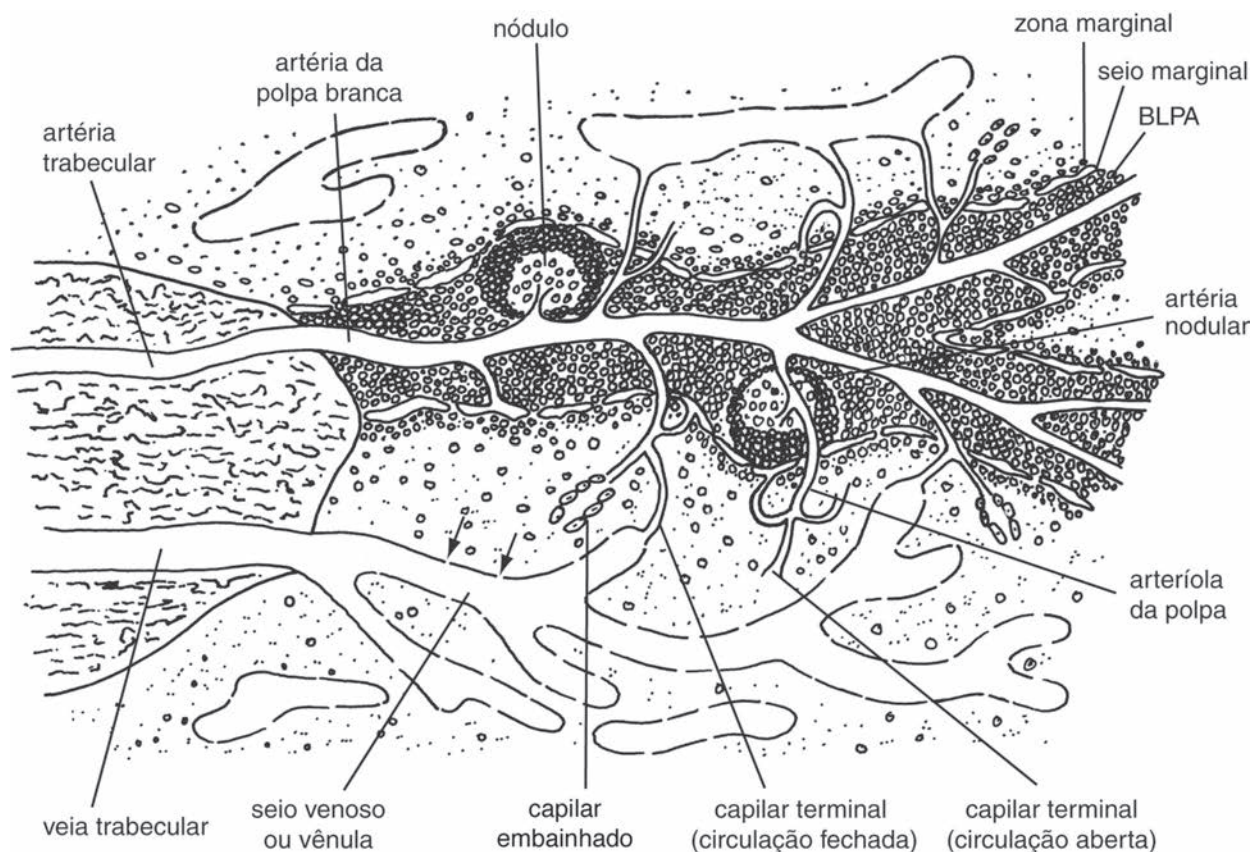


FIGURA 8.23 Ilustração esquemática do parênquima esplênico, com ênfase na vasculatura. Artéria trabecular; artéria da polpa branca com bainha linfática; artéria nodular; arteríola da polpa; capilar embainhado (elipsoide); capilares terminais esvaziando na malha reticular (circulação aberta); capilares terminais esvaziando em seio venoso ou vênula (circulação fechada); seio venoso ou vênula; veia trabecular. As setas indicam aberturas na parede de seios ou vênulas. Bainha linfática periarterial (BLPA).

artéria penicilar continua pela polpa vermelha na forma de **arteríola da polpa**. Cada arteríola da polpa continua numa estrutura diferenciada chamada **capilar embainhado ou elipsoide** (Fig. 8.23). Aqui, ocorre estreitamento do lúmen vascular, e o endotélio é cuboide, com junções permeáveis e uma lâmina basal descontínua. O vaso está circundado por uma bainha de macrófagos sequestrados numa malha de fibras e células reticulares chamada **bainha pericapilar macrofágica**. O capilar provido de bainha tem continuidade como **capilar terminal** desprovido de bainha.

A junção dos capilares terminais com o sistema venoso é assunto controverso; atualmente, existem três teorias que tentam explicar o tipo de conexão. A primeira propõe que os capilares terminais se expandem, formam uma ampola e se abrem diretamente para os seios ou vênulas esplênicas. Essa é a chamada **teoria “fechada”**, porque a conexão forma uma estrutura tubular contínua. A segunda teoria, ou **teoria “aberta”**, sugere que os capilares se abrem para os espaços entre as células reticulares da polpa vermelha e o sangue, penetrando em seguida nos seios venosos através das fendas de suas paredes. A terceira teoria propõe a existência tanto da circulação “aberta” como “fechada”, de-

pendendo do estado fisiológico. Quando o baço está distendido, os espaços entre as células endoteliais que revestem os seios ou vênulas são tracionados e afastados, e o sangue vaza através da malha aberta dos capilares terminais até os seios ou vênulas. Já num baço contraído, as células nos seios venosos ou vênulas são “empurradas”, juntando-se para formar uma conexão ininterrupta e contínua com os capilares terminais. Assim, o fluxo circulatório ocorre num espaço fechado. A terceira teoria tem grande aceitação para baços sinusais, mas baços não sinusais parecem ter um fluxo circulatório aberto. Qualquer que seja a natureza exata da junção capilar-venosa, o sangue nos pequenos vasos termina drenando para as veias trabeculares, deixando o órgão pela veia esplênica.

Vasos linfáticos e nervos

O baço não possui vasos linfáticos aferentes. Vasos linfáticos trabeculares e capsulares eferentes têm origem na polpa branca e são fonte de saída desde a polpa branca para alguns linfócitos. Os vasos linfáticos eferentes drenam para os nodos linfáticos esplênicos.

Diferenças entre espécies

Os baços de cavalos, cães e porcos possuem nódulos linfáticos e bainhas linfáticas periarteriais em abundância. Nos baços de gatos e ruminantes, o tecido linfático é menos abundante e ocorre principalmente na forma de nódulos linfáticos; as bainhas linfáticas periarteriais são curtas.

O calibre e número de capilares providos de bainha também variam de forma considerável entre os animais domésticos. Em porcos e gatos, as bainhas pericapilares macrofágicas são grandes e abundantes, e com frequência particularmente numerosas nas proximidades da polpa branca. As bainhas pericapilares macrofágicas são menores em cavalos e cães, em comparação com outros animais domésticos, e pequenas e estreitas em ruminantes.

A capacidade de mobilizar rapidamente o reservatório de eritrócitos armazenados no baço difere tanto inter como intraespécies, o que fica evidenciado pelos aumentos expressivos no hematócrito em seguida à atividade física em cavalos puro sangue e galgos. Em outras espécies de animais domésticos, como ovinos, por exemplo, as mudanças no hematócrito são apenas moderadas ou pequenas.



FIGURA 8.24 Nódo hemal (cabrito jovem). Seios amplos (S) por baixo da cápsula (C) e em torno de veias centrais (V). Existem muitas vênulas pequenas (setas) no tecido linfático. Perfusão vascular. Hematoxilina e eosina (× 35).

Nodos hemais e “manchas de leite”

Nodos hemais são descritos apenas em ruminantes, onde são prevalentes na área sublombar ao longo da veia cava e da aorta abdominal. Em geral, são órgãos pequenos, de cor castanha ou vermelho-escuro; mas seu tamanho, número e características histológicas variam dentro de limites amplos. Os nodos hemais se formam durante a vida fetal a partir de primórdios de nodos linfáticos que perdem seus vasos linfáticos. Assim, os nodos hemais recebem todas as suas células e antígenos do sangue. O significado funcional dos nodos hemais ainda não ficou determinado, embora seja provável que respondam a antígenos veiculados pelo sangue.

Em animais jovens, os linfócitos nos nódulos hemais se acumulam numa região diferenciada, lembrando o córtex profundo de um linfonodo, mas são poucos os nódulos presentes (Fig. 8.24). Em adultos sadios, geralmente o nódo inteiro está ocupado com eritrócitos. Como resultado da estimulação antigênica, pode ocorrer a formação de muitos nódulos, e estão presentes apenas alguns eritrócitos. Os seios são amplos, com poucos macrófagos e linfócitos. O tecido linfático difuso contém um número relativamente pequeno de linfócitos, mas apresenta muitos macrófagos que digerem eritrócitos e granulócitos. Não existe uma medula típica.

A irrigação vascular aos nódulos hemais é similar à dos linfonodos, mas todas as vênulas possuem um delgado endotélio. Muitos linfócitos e eritrócitos passam através desse endotélio.

As chamadas “**manchas de leite**” são pequenos agregados de linfócitos e macrófagos que ocorrem ao longo dos vasos sanguíneos do omento.

LEITURAS SUGERIDAS

- Bélisle C, Sainte-Marie G. Topography of the deep cortex of the lymph nodes of various mammalian species. *Anat Rec* 1981;201: 553–561.
- Blue J, Weiss L. Electron microscopy of the red pulp of dog spleen including vascular arrangements, periarterial macrophage sheaths (ellipsoids), and the contractile, innervated reticular meshwork. *Am J Anat* 1981;161:189–218.
- Griebel P, Hein W. Expanding the role of Peyer's patches in B-cell ontogeny. *Immunol Today* 1996;17:30–39.
- Halleraker M, Landsverk T, Press C. Development and cell phenotypes of primary follicles in sheep fetal lymph nodes. *Cell Tissue Res* 1994; 275:51.
- Janeway CA, Travers P, Walport M, et al. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease*. 4th Ed. New York: Elsevier Science Ltd/Garland Publishing, 1999.
- Kraal G. Cells in the marginal zone of the spleen. *Int Rev Cytol* 1992; 132:31–74.
- Landsverk T, Halleraker M, Aleksandersen M, et al. The intestinal habitat for organized lymphoid tissues in ruminants; comparative aspects of structure, function and development. *Vet Immunol Immunopathol* 1991;28:1–16.
- Lanzavecchia A, Sallusto F. Regulation of T cell immunity by dendritic cells. *Cell* 2001;106:263–266.
- Morris B. The ontogeny and compartment of lymphoid cells in fetal and neonatal sheep. *Immunol Rev* 1986;91:219–233.

- Nicander L, Halleraker M, Landsverk T. Ontogeny of reticular cells in the ileal Peyer's patch of sheep and goats. *Am J Anat* 1991; 191:237–249.
- Nicander L, Nafstad P, Landsverk T, et al. A study of modified lymphatics in the deep cortex of ruminant lymph nodes. *J Anat* 1991;178:203–212.
- Pabst R, Gehrke I. Is the bronchus-associated lymphoid tissue (BALT) an integral structure of the lung in normal mammals, including humans? *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990;3:131–135.
- Pastoret P-P, Griebel P, Bazin H, et al. *Handbook of Vertebrate Immunology*. San Diego: Academic Press, 1998.
- Rajewsky K. Clonal selection and learning in the antibody system. *Nature* 1996;381:751–758.
- Reynaud C, Weill J. Postrearrangement diversification processes in gut-associated lymphoid tissues. *Curr Top Microbiol Immunol* 1996; 212:7–15.
- Rothkotter HJ, Pabst R, Bailey M. Lymphocyte migration in the intestinal mucosa: entry, transit and emigration of lymphoid cells and the influence of antigen. *Vet Immunol Immunopathol* 1999;72: 157–165.
- Tizard IR. *Veterinary Immunology. An Introduction*. 6th Ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000.
- Van Rooijen N, Claassen E, Kraal G, et al. Cytological basis of immune functions of the spleen. Immunocytochemical characterization of lymphoid and non-lymphoid cells involved in the 'in situ' immune response. *Prog Histochem Cytochem* 1989;19:1–71.

Sistema respiratório

CHARLES G. PLOPPER
DONALD R. ADAMS

Cavidade nasal, órgão vomeronasal e seios paranasais

Cavidade nasal

Região cutânea

Região respiratória

Região olfatória

Órgão vomeronasal

Seios paranasais

Nasofaringe

Laringe

Traqueia e brônquios pulmonares

Pulmão

Vias aéreas de condução intrapulmonar

Brônquios

Bronquíolos

Área de trocas gasosas

Bronquíolos respiratórios

Dutos alveolares e sacos alveolares

Alvéolos

Pleura

Vasos sanguíneos e linfáticos

Inervação

Sistema respiratório aviário

A principal função do sistema respiratório é proporcionar meios para a troca de gases respiratórios (oxigênio e dióxido de carbono) entre o organismo e o ambiente. As vias aéreas de condução proporcionam uma série de passagens para que o ar possa chegar e sair da área de trocas gasosas nos pulmões. As vias aéreas de condução também têm uma função protetora ao condicionarem o ar que chega (inspirado). Esse condicionamento consiste no aquecimento do ar à temperatura corporal, sua saturação em 100% de umidade relativa e filtragem de gases prejudiciais e matéria particulada. As vias aéreas de condução também conservam o calor e a água do corpo mediante sua extração do ar durante a expiração. A manta mucociliar, que recobre a superfície mucosa das vias aéreas de condução, tem a função de capturar partículas inaladas transportá-las, assim como aos *debris* celulares, para fora do sistema. Outras estruturas, como o ducto nasolacrimal, órgão vomeronasal, recessos e seios paranasais, tuba auditiva e bolsa gular equina, conectam-se com as vias aéreas de condução.

As vias aéreas de condução menores, situadas distalmente, conectam-se com a área de trocas gasosas, que consiste nos bronquíolos respiratórios, dutos alveolares e sacos alveolares. As trocas gasosas ocorrem nos alvéolos, onde está presente apenas uma delgada barreira hematoaérea entre o sangue nos capilares pul-

monares e o ar respirado. Um extenso leito capilar pulmonar recebe o débito total do ventrículo direito do coração.

CAVIDADE NASAL, ÓRGÃO VOMERONASAL E SEIOS PARANASAIS

Cavidade nasal

Cada **cavidade nasal** está dividida em três regiões: cutânea, respiratória e olfatória. A pele do ápice nasal tem continuidade através de um gradiente tecidual com a membrana mucosa da cavidade nasal caudal propriamente dita.

Região cutânea

Rostralmente, a **região cutânea** (vestíbulo nasal) está revestida por um epitélio escamoso estratificado queratinizado relativamente espesso (Fig. 9.1). Na parte média do vestíbulo, o epitélio é mais delgado e não queratinizado. Células superficiais apresentam microcristas em sua superfície livre. A parte caudal da região cutânea e o terço rostral da cavidade nasal propriamente dita

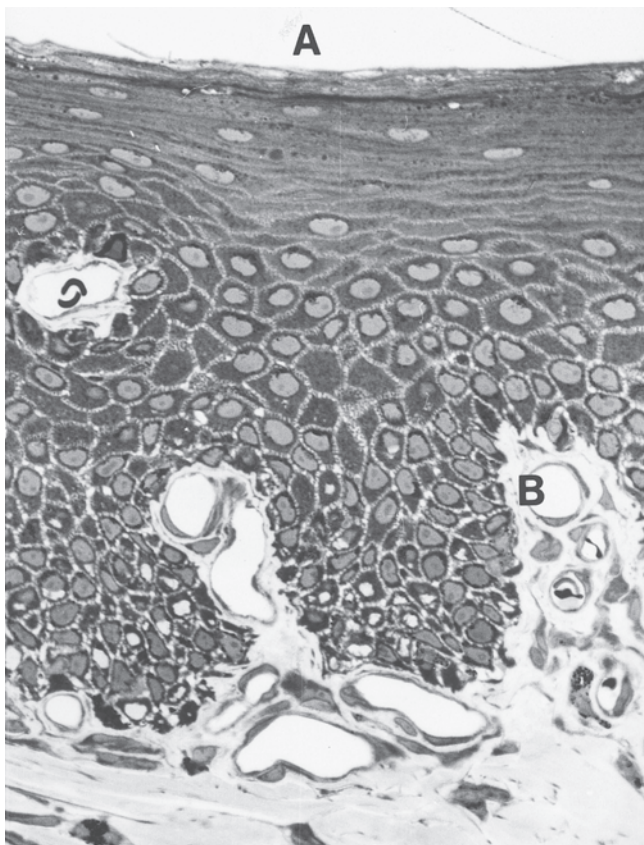


FIGURA 9.1 Epitélio escamoso estratificado na região cutânea da cavidade nasal canina. Lúmen das vias aéreas (A); papila dérmica (B). 1 µm. Azure II (× 385). (Com permissão de Adams DR, Hotchkiss DK. *The canine nasal mucosa*. *Zentralbl Veterinarmed C Anat Histol Embryol* 1983;12:111.)

constituem uma **zona de transição** revestida por um epitélio que varia desde cuboide estratificado até colunar pseudoestratificado não ciliado. As células epiteliais superficiais na zona de transição contêm núcleos multilobados, possuem microvilosidades em sua superfície livre e são frequentemente esféricas (Fig. 9.2).

A própria-submucosa da região cutânea faz interdigitação com o epitélio por meio de papilas. As papilas contêm pequenos vasos, nervos e numerosas células migratórias, por exemplo, mastócitos, plasmócitos, linfócitos, macrófagos e granulócitos. Linfócitos e também outras células migratórias são frequentemente observados na parte basal do epitélio. Feixes de fibras de colágeno, nervos e vasos sanguíneos maiores e glândulas serosas estão localizados profundamente na própria-submucosa.

Em cavalos, um divertículo nasal revestido com pele se abre na região cutânea do vestíbulo nasal; essa região está revestida por um tegumento que contém vibrissas, glândulas sebáceas e glândulas sudoríparas. A camada papilar da própria-submucosa vestibular em cães apresenta-se com uma quantidade particularmente numerosa de papilas e alças capilares.

Região respiratória

O epitélio que reveste os dois terços caudais da cavidade nasal propriamente dita, com a exceção da região olfatória, é classificada como **epitélio respiratório** (i. e., colunar pseudoestratificado ciliado); o epitélio que reveste o meato nasal médio é mais

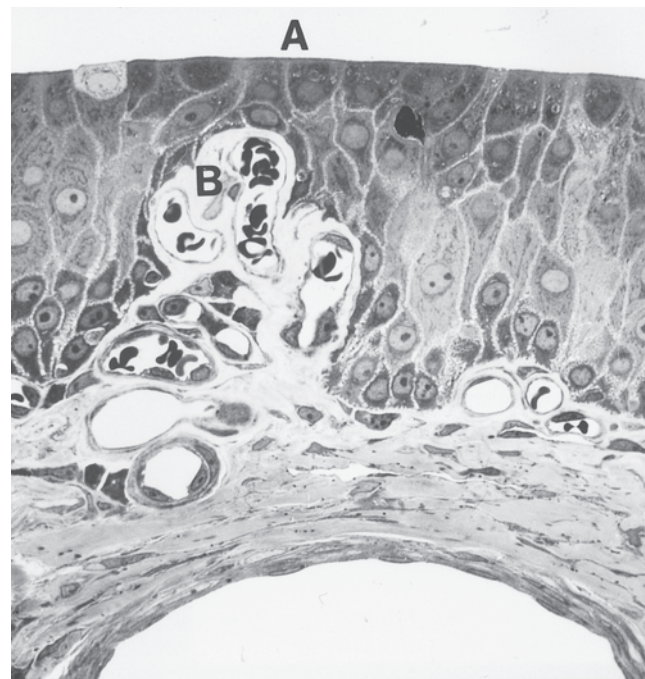


FIGURA 9.2 Epitélio cuboide estratificado na zona de transição da cavidade nasal de canino. Lúmen da via aérea (A); papila de tecido conjuntivo, (B). 1 µm. Azure II (× 385). (Com permissão de Adams DR, Hotchkiss DK. *The canine nasal mucosa*. *Zentralbl Veterinarmed C Anat Histol Embryol* 1983;12:113.)

delgado e contém menor número de células ciliadas e caliciformes. O epitélio pseudoestratificado ciliado da cavidade nasal contém vários tipos celulares, como células ciliares, secretórias, em escova e basais (Figs. 9.3, 9.4, e 9.5).

Individualmente, as **células ciliadas** são colunares e têm 200 a 300 cílios com motilidade e numerosas microvilosidades que se projetam para o lúmen nasal. A parte supranuclear da célula contém corpos basais, um complexo de Golgi e numerosas mitocôndrias; pequenos cordões de retículo endoplasmático rugoso (REr) estão espalhados por toda a célula. Defeitos na estrutura fina dos cílios podem resultar em batimentos ciliares ineficazes ou em imobilidade. Síndrome dos cílios imóveis é uma condição associada com anormalidade ciliar congênita, resultando em infecções do trato respiratório.

As **células secretórias** do epitélio respiratório se estendem desde a lâmina basal até a superfície epitelial. Sua superfície luminal contém microvilosidades. O aspecto morfológico e histoquímico dessas células é variável tanto entre espécies como regionalmente. Sua descrição como mucosa ou serosa baseia-se em seu conteúdo de glicoproteína. Grânulos de **células epiteliais mucosas** são relativamente eletrólucos e contêm glicoproteínas ácidas sialadas ou sulfatadas. A parte supranuclear das células epiteliais mucosas varia de aspecto com a frase secretória, desde alta e esguia com poucos grânulos até larga e globular com numerosos grânulos mucosos. Células mucosas globulares, conhecidas como **células caliciformes**, possuem núcleos comprimidos na base da célula pela massa supranuclear constituída por grandes grânulos mucosos. As organelas habitualmente presentes na região perinuclear da célula caliciforme são: um complexo de Golgi, REr e mitocôndrias. Na maioria das espécies, as célu-

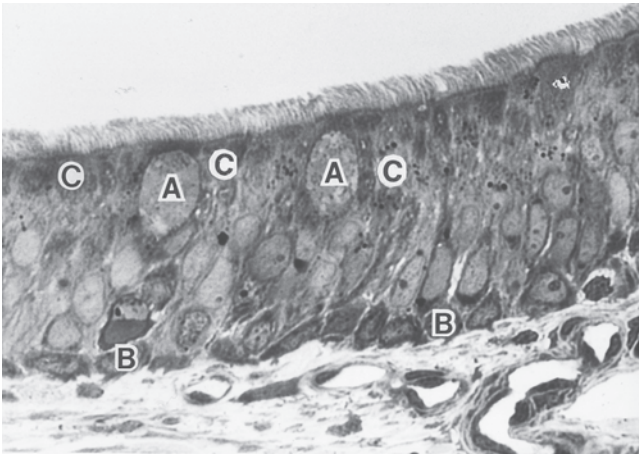


FIGURA 9.3 Epitélio pseudoestratificado ciliado com células caliciformes revestindo a região respiratória da cavidade nasal. Células caliciformes (A); células basais (B); células ciliadas (C). 1 μ m. Azure II ($\times 590$).

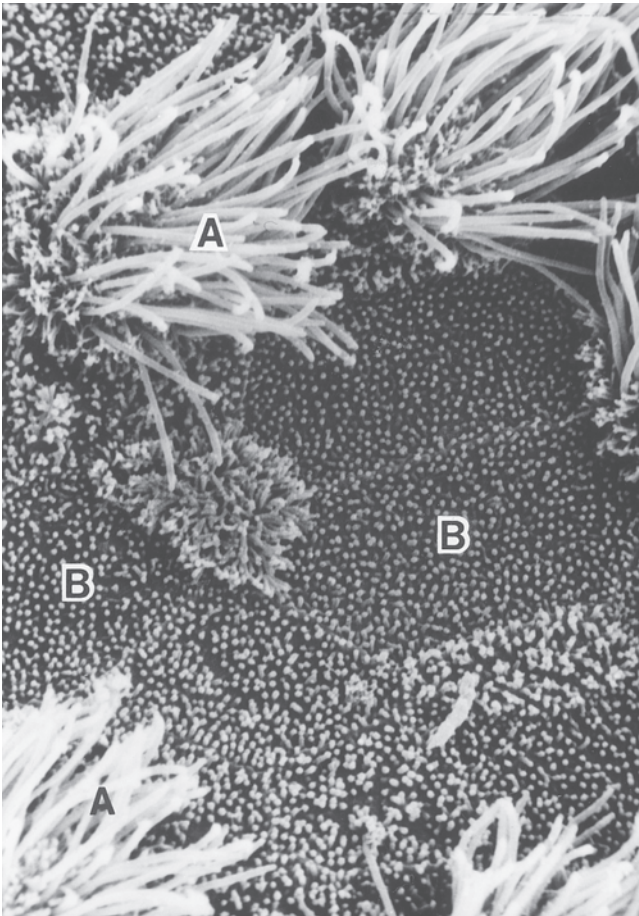


FIGURA 9.4 Micrografia eletrônica de varredura de epitélio respiratório (epitélio colunar pseudoestratificado ciliado). Células ciliadas e microvilosidades (A); células secretórias com microvilosidades apicais (B) ($\times 3.500$).

As células caliciformes secretam basicamente glicoproteína sulfatada como o principal componente do muco.

Grânulos de células epiteliais serosas possuem centros elétrondensos, contêm glicoproteínas neutras e são menores que os grânulos das células mucosas.

Células em escova possuem microvilosidades e um citoplasma que contém mitocôndrias e muitos filamentos. Essas células podem ser receptores sensíveis associados com terminações do nervo trigêmeo.

Células basais são pequenas células poliédricas localizadas ao longo da lâmina basal. O citoplasma das células basais contém numerosos feixes de tonofilamentos e ribossomos livres. As células basais se caracterizam por inserções de fixação (desmossomos) a outros tipos celulares e à lâmina basal (hemidesmossomos). Enquanto as células basais aparentemente desempenham algum papel na substituição de outros tipos celulares, a velocidade de proliferação celular é muito baixa, e quase todas as células de reposição são derivadas de outros tipos celulares no epitélio.

Outra célula sem nome especial na mucosa nasal apresenta microvilosidades na superfície e contém grande quantidade de retículo endoplasmático liso (REL) e pouco material secretório; acredita-se que esse tipo celular tenha função no metabolismo de compostos xenobióticos (ver a seguir).

A mucosa respiratória (epitélio respiratório + própria-submucosa subjacente) da cavidade nasal é mais vascular do que as mucosas das regiões cutânea, de transição ou olfatória. A própria-submucosa intensamente vascular, na qual as artérias e veias grandes e de paredes delgadas têm orientação rostrocaudal, é chamada **estrato cavernoso** (Fig. 9.6). As veias se anastomosam de forma intensa e são conhecidas como **vasos de capacitância**, porque determinam o grau de congestão mucosa e inversamente de desobstrução nasal. A constrição dos vasos sanguíneos nasais é afetada pela estimulação α -adrenérgica via sistema nervoso simpático. Em geral, ocorrem períodos de ingurgitamento vascular que variam de 30 minutos até 4 horas, seguidos por períodos de descongestão, no estrato cavernoso de mamíferos; durante esse ciclo nasal, a atividade vascular em um lado no nariz faz alternância com a atividade vascular no outro lado.

Existem glândulas nasais serosas ou mistas entre as numerosas veias desse estrato (Fig. 9.7). Ácinos das glândulas nasais também secretam imunoglobulina A secretória, lisozima e proteína de ligação odorante.

Os nervos na mucosa nasal são fibras sensitivas que têm origem nas divisões terminal, olfatória, vomeronasal e maxilar dos nervos trigêmeos e nas fibras eferentes do sistema nervoso autônomo. Os nervos se distribuem por todos os compartimentos da mucosa nasal, inclusive no interior do epitélio.

Comumente, nódulos linfáticos estão presentes na parte caudal da cavidade nasal, adjacentes à coana, a abertura entre a cavidade nasal e a nasofaringe.

Compostos exógenos metabolicamente ativos (xenobióticos) que chegam aos tecidos nasais através das vias aéreas ou sanguíneas podem permanecer ligados de maneira firme a elementos teciduais, a menos que sofram degradação. Enzimas mono-oxigenases dependentes de citocromo P-450 no epitélio superficial e nas células acinares da glândula nasal lateral (ver adiante) metabolizam compostos endógenos (p. ex., progesterona e testosterona) e compostos exógenos. Essas enzimas convertem compostos exógenos lipossolúveis, alguns dos quais são altamente tóxicos (p. ex., formaldeído e acetaldeído), em metabólitos hidrossolúveis.

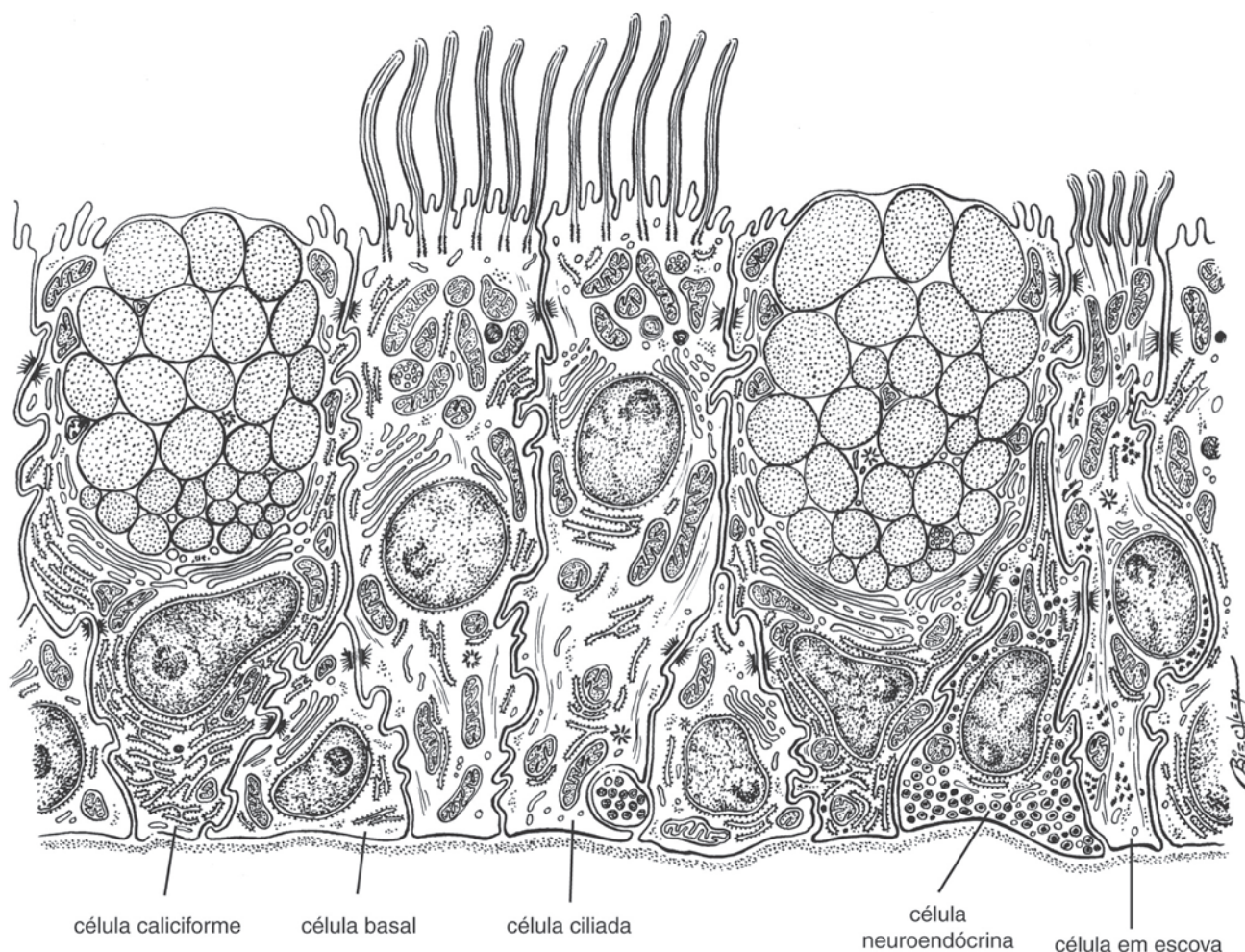


FIGURA 9.5 Características estruturais finas das células epiteliais respiratórias.

Região olfatória

A região olfatória compreende a parte dorsocaudal da cavidade nasal, inclusive algumas das superfícies das conchas etmoides, meato nasal dorsal e septo nasal. A mucosa olfatória pode ser diferenciada da mucosa respiratória adjacente por apresentar epitélio mais espesso, numerosas glândulas tubulares e muitos feixes de fibras nervosas não mielinizadas na lâmina própria.

A mucosa olfatória é revestida por um epitélio colunar pseudoestratificado ciliado, o **epitélio olfatório**, e que consiste em três tipos celulares principais: neurosensitiva, sustentacular e basal (Fig. 9.8).

Células olfatórias neurosensitivas são neurônios bipolares com pericário numa ampla zona basal do epitélio, dendritos que se estendem até o lúmen e axônios que chegam ao bulbo olfatório do cérebro. Um ápice em forma de baqueta, o **bulbo dendrítico**, salienta-se de cada detrito para o lúmen (Fig. 9.9), do qual emanam 10 a 30 cílios. Cada cílio tem 50 a 80 μm de comprimento e consiste em uma parte basal larga e curta e em uma parte distal longa, delgada e que vai afinando. O número de microtúbulos diminui desde as típicas nove duplas periféricas (pares fundidos de

microtúbulos) juntamente com dois microtúbulos centrais simples na parte basal até singletos de um a quatro microtúbulos distalmente. O pericário exibe características estruturais neuronais típicas. Axônios individuais convergem ao atravessarem a lâmina própria, formando assim feixes de fibras nervosas não mielinizadas. As células neurosensitivas são continuamente substituídas durante a vida do animal por células derivadas das células basais.

Células sustentculares são células colunares com uma base estreita e uma parte apical ampla. Seus núcleos ovais formam a camada nuclear mais superficial no epitélio. Microvilosidades, frequentemente ramificadas, cobrem a superfície luminal das células sustentculares. Ocorrem complexos juncionais-justaluminais entre as células sustentculares e os dendritos adjacentes de células neurosensitivas. Estão presentes grânulos de pigmento no citoplasma infranuclear. As células sustentculares são substituídas por células basais.

As **células basais** da mucosa olfatória são similares em estrutura àquelas pertencentes ao epitélio não olfatório.

Glândulas olfatórias, cujas células contêm grânulos de pigmento, estão localizadas na própria-submucosa. A parte intraepi-

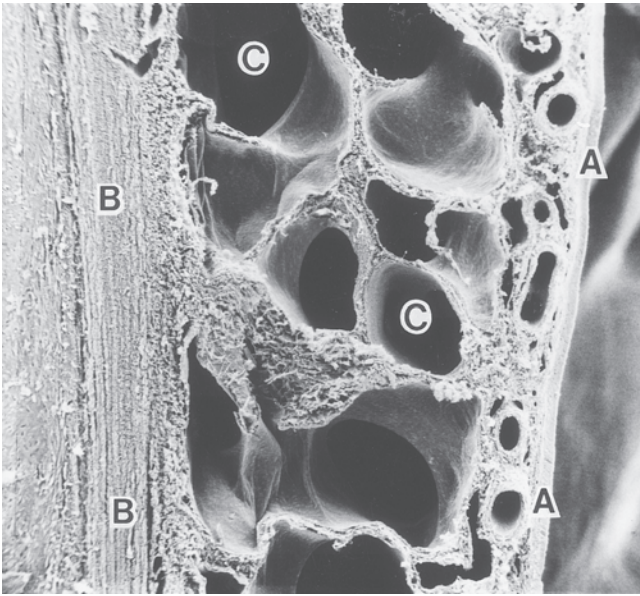


FIGURA 9.6 Micrografia eletrônica de varredura de uma secção da mucosa respiratória da cavidade nasal bovina. Epitélio (A); pericôndrio (B); lúmens de vasos sanguíneos (C) no estrato cavernoso ($\times 40$).

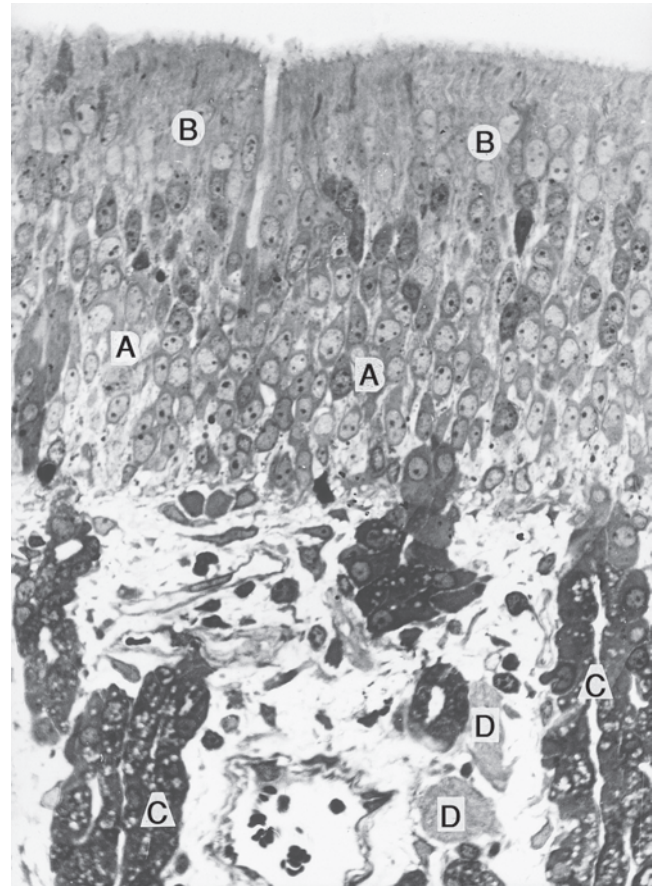


FIGURA 9.8 Mucosa da região olfatória canina. Núcleos de células neurosensitivas (A); núcleos de células sustentculares (B); glândulas olfatórias (C); nervos olfatórios (D). 1 μ m. Azure II ($\times 410$).

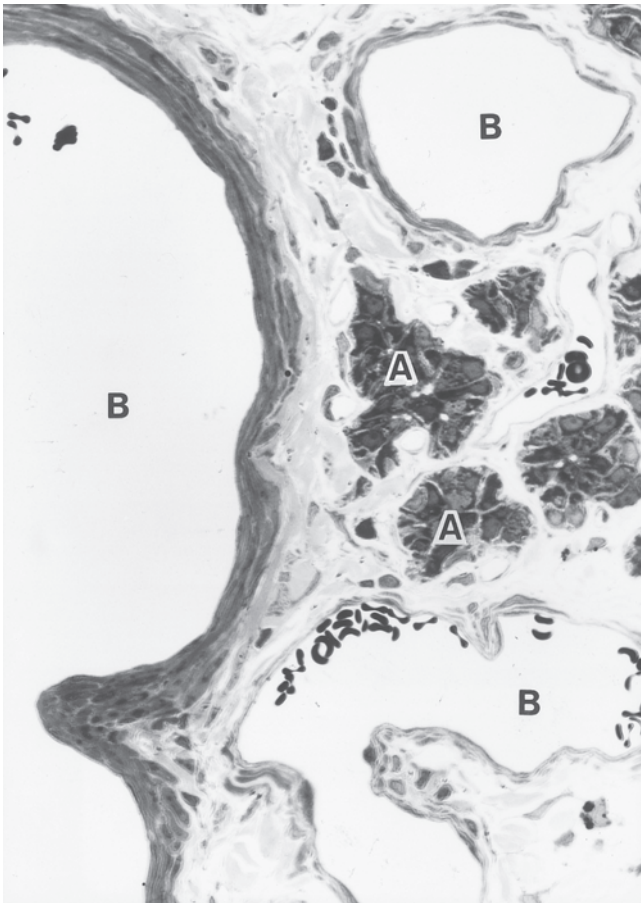


FIGURA 9.7 Ácidos da glândula nasal (A) ocupam o tecido conjuntivo entre as veias do estrato cavernoso (B) da mucosa respiratória. 1 μ m Azure II ($\times 425$).

telial de seus dutos é revestida por células escamosas. As glândulas secretam um produto aquoso, que pode ter como função aumentar a solubilidade de odorantes transportados pelo ar e a limpeza dos cílios, o que facilita o acesso para novos odorantes.

A mucosa olfatória também possui níveis elevados de atividade de citocromo P-450 mono-oxigenase e é o principal local para tumores nasais quimicamente induzidos.

Órgão vomeronasal

Localizado na mucosa da parte ventral do septo nasal, o **órgão vomeronasal**, uma estrutura bilateral tubular e em fundo cego, consiste em um duto epitelial interno (duto vomeronasal), uma própria-submucosa intermediária e um suporte cartilaginoso externo. Rostralmente, o duto vomeronasal se une ao **duto incisivo**, que conecta a cavidade nasal com a cavidade oral, exceto em cavalos, nos quais a extremidade ventral é cega.

O **duto vomeronasal** tem forma crescente em sua secção transversal, com uma parede mucosa lateral convexa e medial côncava. O epitélio faz transição, desde um revestimento cuboide estratificado rostralmente, nas proximidades do duto incisivo, até um epitélio colunar pseudoestratificado ciliado sobre grande

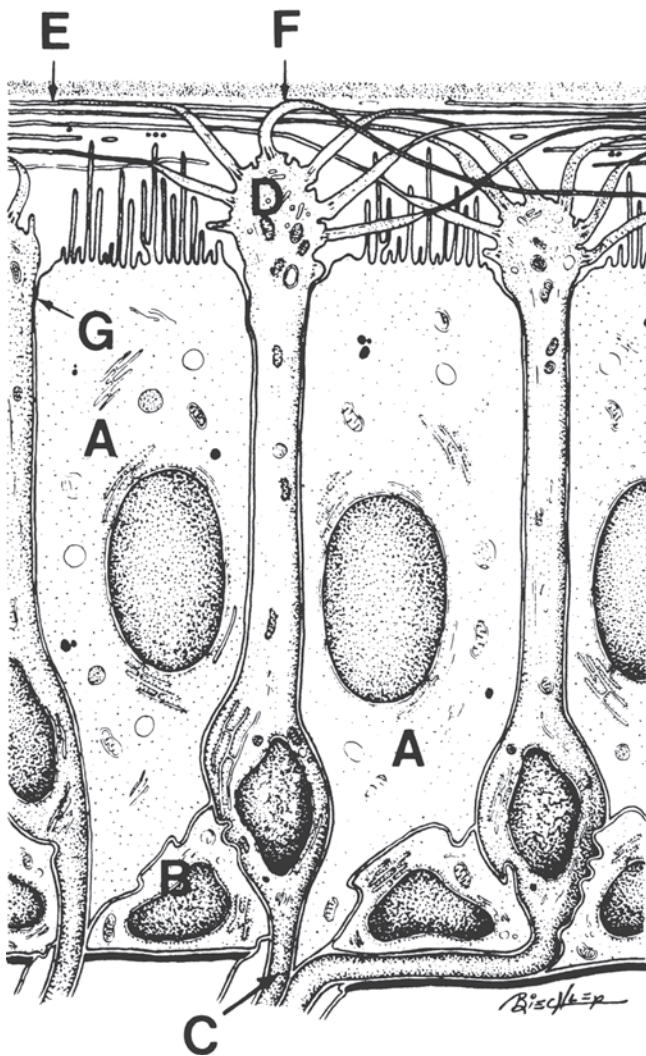


FIGURA 9.9 Ilustração esquemática do epitélio olfatório. Células sustentculares (A); célula basal (B); axônio da célula receptora (C); bulbo dendrítico (D); parte distal delgada do cílio (E); parte proximal espessa do cílio (F); complexo juncional entre células receptoras e sustentculares (G).

parte da porção caudal do duto vomeronasal. O epitélio colunar pseudoestratificado medial possui células neurosensitivas, sustentculares e basais (Fig. 9.10). As partes dendríticas das células neurosensitivas vomeronasais não possuem bulbos dendríticos e, com a exceção do que ocorre em cães, possuem microvilosidades em vez de cílios em suas superfícies apicais. As células neurosensitivas são periodicamente substituídas no mamífero adulto. O epitélio colunar pseudoestratificado lateral possui células basais, calciformes e colunares ciliadas e não ciliadas.

Glândulas vomeronasais, localizadas na própria-submucosa intensamente vascular, secretam para o duto vomeronasal mais comumente através das comissuras entre as paredes mucosas lateral e medial. Grânulos secretórios das células acinares contêm glicoproteínas neutras. A **cartilagem vomeronasal** hialina tem forma de J, envolvendo todo o órgão, exceto sua porção dorsolateral.

O órgão vomeronasal funciona na quimiorrecepção de compostos de baixa volatilidade transportados por líquido. Acredita-

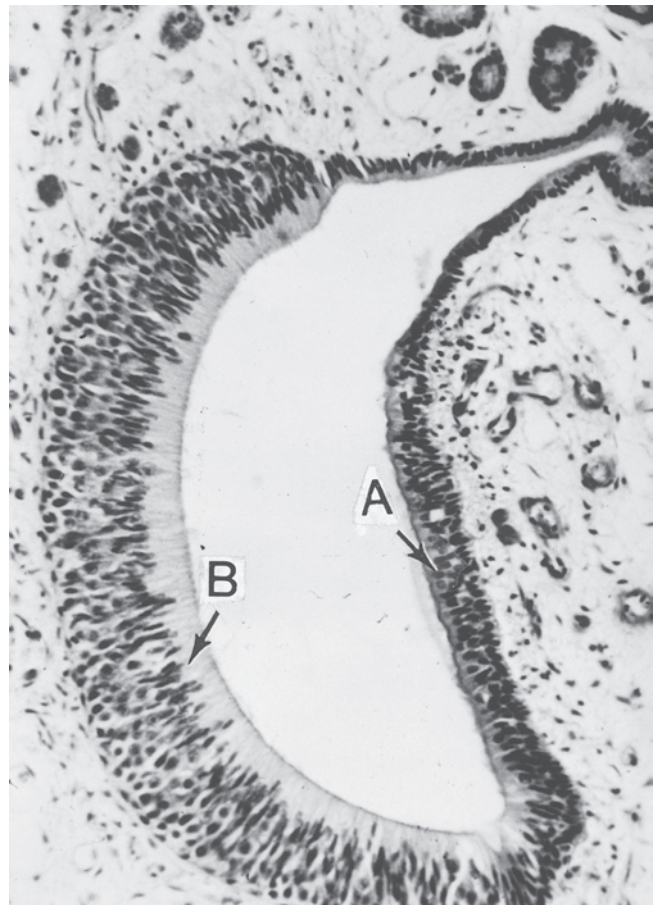


FIGURA 9.10 Duto vomeronasal canino. O epitélio lateral (A) consiste em células ciliadas e não ciliadas, enquanto o epitélio medial (B) contém células epiteliais neurosensitivas e sustentculares ($\times 158$). (Cortesia de A. W. Stinson.)

-se que a percepção desses compostos tenha função no comportamento sexual tanto da fêmea como do macho, no comportamento materno e na interação do feto com seu ambiente amniótico. Em vários mamíferos, a detecção vomeronasal do odor de uma fêmea resulta na elevação da testosterona plasmática no macho. O órgão vomeronasal está associado com a careta facial do tipo torção labial (i. e., beíço; resposta de Flehmen) utilizada por alguns mamíferos machos para provar substâncias na urina da fêmea; partículas do odorante podem chegar até o duto incisivo com o ar inalado por meio de contato com a língua ou durante o trânsito através da boca, juntamente com alimento ou água. Essas substâncias dissolvidas em líquido no duto incisivo são aspiradas até o duto vomeronasal mediante a constrição dos vasos sanguíneos no interior da própria-submucosa do órgão vomeronasal. Com a dilatação desses órgãos, as substâncias dissolvidas são expelidas do lúmen vomeronasal.

Seios paranasais

As mucosas dos seios paranasais são mais delgadas do que as da região respiratória da cavidade nasal com as quais têm continuidade. Há escassez de glândulas e vasos sanguíneos na pró-

pria-submucosa. O epitélio é colunar pseudoestratificado ciliado, que contém algumas células caliciformes. O batimento ciliar impele o muco em direção a aberturas que conectam os seios com a cavidade nasal.

A **glândula nasal lateral** (Fig. 9.11) é uma glândula composta relativamente grande que secreta glicoproteínas neutras através de um duto longo até o vestíbulo nasal. A glândula nasal lateral está presente no recesso maxilar de carnívoros, no seio maxilar de porcos e na abertura nasomaxilar em cavalos e pequenos ruminantes; está ausente em bovinos. Além disso, em carnívoros estão presentes glândulas distintas no recesso maxilar.

NASOFARINGE

A **nasofaringe** é a parte da faringe localizada dorsalmente ao palato mole, que se estende desde a cavidade nasal até a laringofaringe. O revestimento da nasofaringe é composto principalmente de epitélio respiratório, mas o epitélio escamoso estratificado sobre a parte caudodorsal do palato mole faz contato com a parede dorsal da nasofaringe durante a deglutição ou com a epiglote. A própria-submucosa é constituída por tecido conjuntivo frouxo que contém glândulas mistas. Os nódulos linfáticos são conspicuos na parte dorsal da nasofaringe, onde se agregam formando a tonsila faríngea.



FIGURA 9.11 Dois dutos estriados (A), um duto intercalado (B) e células acinares (C) na glândula nasal lateral canina. 1 µm. Azure II (× 425).

LARINGE

A **laringe** se abre rostralmente na laringofaringe e é contínua em sentido caudal com a traqueia (Fig. 9.12). Ela está revestida por mucosa e é suportada por cartilagem.

O epitélio que reveste a epiglote, vestíbulo laríngeo e cordas vocais é escamoso estratificado não queratinizado; o epitélio laríngeo caudal à corda vocal se transforma gradualmente em epitélio respiratório (Fig. 9.3). Este também reveste o ventrículo laríngeo equino. O epitélio na superfície laríngea da epiglote, pregas ariepiglóticas e cartilagens aritenoides podem conter papilas gustativas em todas as espécies, exceto em cavalos. Receptores sensitivos do nervo laríngeo craniano no epitélio respondem à presença de líquidos, como água, leite, líquido gástrico e saliva; a estimulação desses receptores resulta em apneia reflexa.

A própria-submucosa por baixo do epitélio escamoso estratificado é um tecido conjuntivo denso e irregular; a própria-submucosa por baixo do epitélio respiratório é um tecido conjuntivo frouxo rico em fibras elásticas, leucócitos, plasmócitos e mastócitos. Com frequência é possível observar tecido linfático difuso ou nódulos linfáticos solitários. Em porcos e pequenos ruminantes, há uma tonsila paraepiglótica em ambos os lados da base da epiglote; essa tonsila também ocorre ocasionalmente em gatos. Glândulas mistas (Fig. 9.13) ocorrem na própria-submucosa, mas estão ausentes nas pregas vestibulares e vocais. Estão presentes no ligamento vocal numerosas fibras elásticas e, em menor extensão, no ligamento vestibular.

As cartilagens da laringe estão conectadas entre si, à traqueia e ao aparelho hioide por meio de ligamentos. Músculos esqueléticos extrínsecos movimentam a laringe durante a deglutição; músculos esqueléticos intrínsecos movimentam as cartilagens laríngeas individuais durante a respiração e fonação. A maior parte das cartilagens da laringe é do tipo hialino. A epiglote, as cartilagens ou processos cuneiformes e corniculados e o processo vocal da cartilagem aritenóide contêm cartilagem elástica. Geralmente a epiglote de carnívoros é formada por uma parede cartilaginosa periférica que envolve



FIGURA 9.12 Seção horizontal através de uma laringe felina. Cartilagem da epiglote (A); prega vestibular (B); ligamento vocal (C); cartilagem da tiroide (D); cartilagem cricoide (E); osso tireóideo (F). Hematoxilina e eosina (× 8,3). (De Dellmann HD. *Veterinary Histology: An Outline Text-Atlas*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1971.)

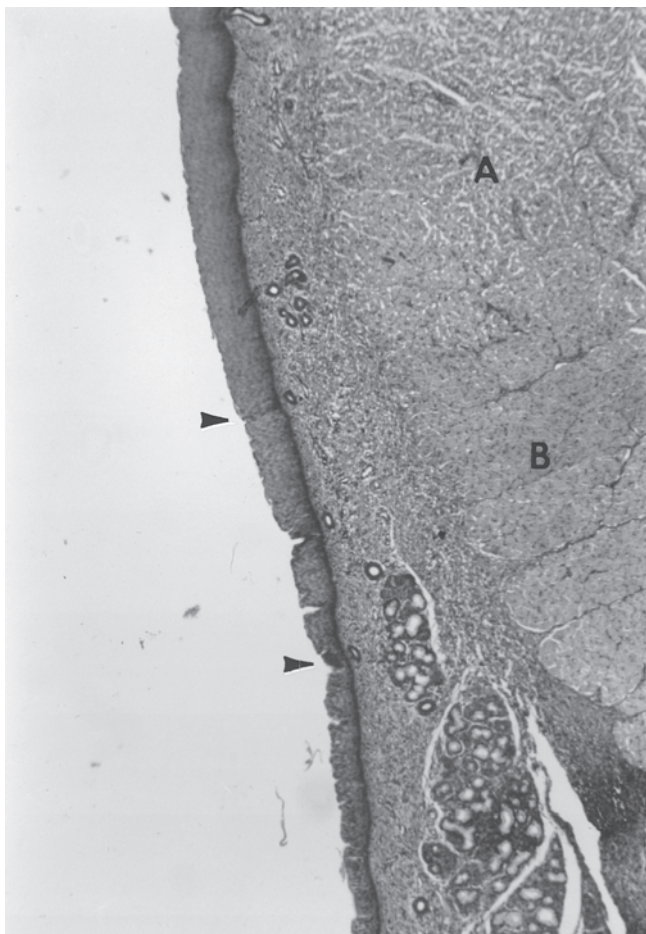


FIGURA 9.13 Secção horizontal através da parte caudal de uma corda vocal felina. Ligamento vocal (A); músculo vocal (B). Observe o epitélio escamoso estratificado espesso sobre a corda vocal e sua gradual redução de altura na direção da traqueia. Depois de uma zona de transição curta (entre setas), o epitélio passa a ter natureza respiratória. Hematoxilina e eosina (x 39).

tecido adiposo branco, cordões de fibras elásticas e pequenas áreas de cartilagem elástica. O tecido conjuntivo frouxo forma a túnica adventícia que circunda as cartilagens e músculos da laringe.

TRAQUEIA E BRÔNQUIOS EXTRAPULMONARES

Distalmente à laringe, o sistema respiratório consiste em uma série de tubos ramificantes (Fig. 9.14), as vias aéreas traqueobrônquicas, que se abrem para grande área de trocas gasosas alveolares (cerca de 25 vezes a superfície do corpo). A **traqueia**, o maior (tanto em diâmetro como em comprimento) desses tubos, proporciona a via de passagem do ar entre a laringe e os brônquios. Trata-se de um tubo semiflexível e semicolapsivo que se estende desde a laringe até a cavidade torácica.

O epitélio de revestimento da árvore traqueobrônquica é um epitélio respiratório (Fig. 9.15), que contém células ciliadas, células em escova, células exócrinas bronquiolares, células basais e células neuroendócrinas. As células ciliadas, em escova e secretórias da traqueia são parecidas com as do sistema respiratório superior (ver região respiratória, que aparece anteriormente neste

capítulo). **Células caliciformes** são o tipo celular secretório predominante em mamíferos domésticos. Células exócrinas bronquiolares são relativamente escassas ou estão até mesmo ausentes nas vias mais calibrosas; essas células estão descritas na página 162. **Células neuroendócrinas** são células APUD; ou seja, são caracterizadas por captação e descarboxilação de precursores aminados. Tipicamente, essas células têm forma piramidal, com suas bases sobre a lâmina basal. As células neuroendócrinas são identificadas com a ajuda de métodos histoquímicos e, em nível de estrutura fina, contêm grânulos argirofílicos densamente corados, RE abundante, complexo de Golgi, ribossomos e muitos filamentos. Essas células são mais abundantes em animais jovens; em alguns casos, estão associadas com nervos.

No epitélio também são observadas diversas **células migratórias**. Essas células são linfócitos, leucócitos globulares e mastócitos. Os **leucócitos globulares** são células de função desconhecida e apresentam grânulos metacromáticos acidófilos relativamente grandes.

A própria-submucosa traqueal consiste em tecido conjuntivo frouxo e em uma camada subepitelial de fibras elásticas com orientação longitudinal; as células incluem fibrócitos, linfócitos, plasmócitos, leucócitos globulares e mastócitos. A própria-submucosa contém glândulas seromucosas tubuloacinares que se abrem para o lúmen através de dutos revestidos com células ciliadas, células secretoras de muco e diversas células intermediárias. As partes tubulares das **glândulas traqueais** são revestidas por células secretoras de muco e suas partes acinares por células secretórias serosas (em geral). As células secretoras de muco geralmente secretam glicoproteínas ácidas sulfatadas. As células serosas são as principais células secretórias das glândulas na maioria das espécies; seu produto secretório é uma glicoproteína neutra que às vezes é sulfatada. As glândulas traqueais proporcionam a maior parte do material secretório que reveste a superfície ciliada na traqueia. Essas glândulas abundam nas partes proximais da traqueia, em virtualmente todas as espécies de mamíferos domésticos.

A característica mais marcante da traqueia é a cartilagem hialina (Fig. 9.15), que na maioria das espécies ocorre em peças separadas aproximadamente com a forma de C ou U. Entretanto, em alguns indivíduos a cartilagem é fundida em certos lugares para formar um *continuum*. As extremidades dorsais livres das cartilagens estão unidas pelo **músculo traqueal**, uma faixa de músculo liso. Na maioria das espécies, o músculo se fixa ao pericôndrio no lado interno da cartilagem. Em carnívoros, essa fixação ocorre na superfície externa da cartilagem. Em geral, nervos e grandes vasos sanguíneos estão associados com a faixa de músculo liso. O pericôndrio externo está circundado pelo tecido conjuntivo frouxo da adventícia.

No interior da cavidade torácica, a traqueia termina por uma bifurcação em dois **brônquios primários**. Distalmente à bifurcação, os brônquios primários emitem ramos que penetram nos pulmões. As características estruturais dos brônquios primários são idênticas às da traqueia, exceto pelo fato de a cartilagem assumir a forma de placas irregulares.

PULMÃO

A maior parte da cavidade torácica é ocupada pelos pulmões direito e esquerdo. O pulmão de mamíferos pode ser dividido em

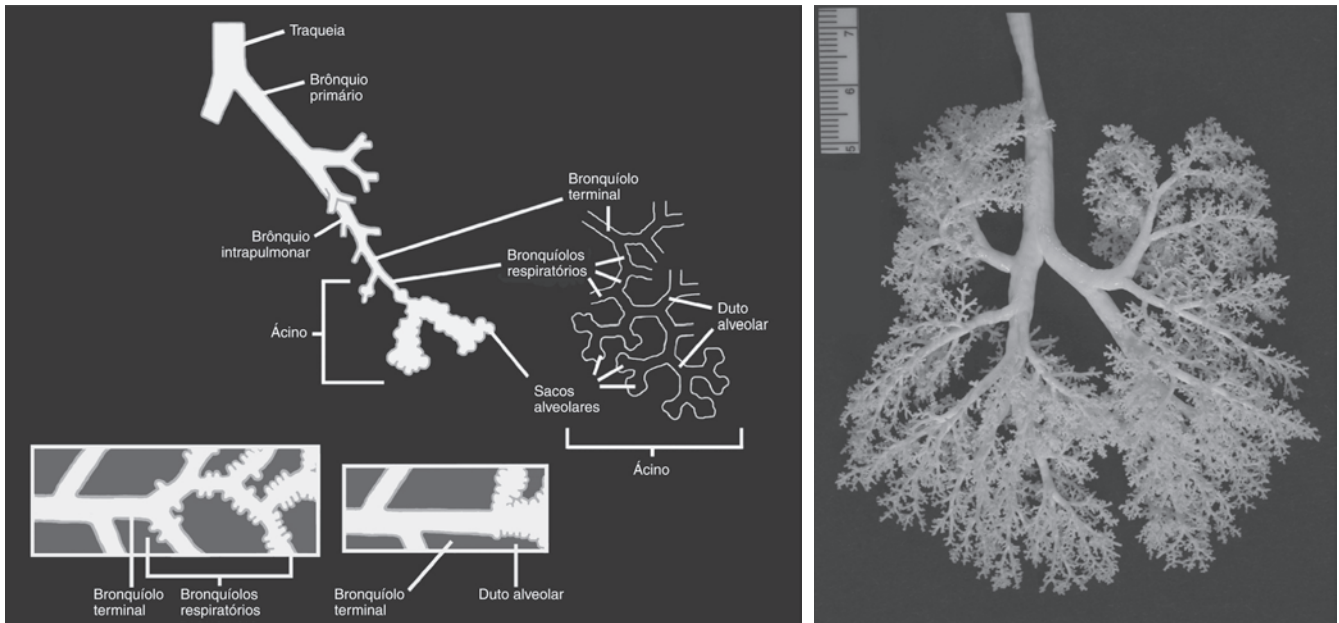


FIGURA 9.14 Comparação de um desenho esquemático da organização das vias aéreas traqueobrônquicas e a área de trocas gasosas (à esquerda) e um molde do espaço aéreo das vias aéreas traqueobrônquicas (à direita). Em muitas espécies, os bronquíolos terminais têm uma transição muito breve até os dutos alveolares (detalhe, abaixo à direita), enquanto em outras espécies essa transição é longa, apresentando muitas gerações de bronquíolos que contêm projeções alveolares em forma de bolsa, chamados de bronquíolos respiratórios (detalhe, abaixo à esquerda).

vias de condução intrapulmonar, área de trocas gasosas (parênquima) e pleura. As vias aéreas de condução intrapulmonar (brônquios e bronquíolos) compõem aproximadamente 6% dos pulmões. A área de trocas gasosas, que consiste em bronquíolos respiratórios (também conhecidos como zona de transição), dutos alveolares e alvéolos, compreende cerca de 85% dos pulmões. O pulmão é encapsulado por uma camada de tecido conjuntivo revestida por células mesoteliais, chamada **pleura visceral (pulmonar)**. Juntamente com a pleura, o tecido nervoso e vascular intrapulmonar (artérias pulmonares, veias pulmonares e artérias brônquicas) representam os 9 a 10% restantes dos pulmões.

Vias aéreas de condução intrapulmonar

Brônquios

A árvore brônquica é formada por um brônquio primário e pelas diversas ordens de vias aéreas atendidas pelo brônquio (Fig. 9.14). Os maiores segmentos das vias aéreas de condução intrapulmonar são denominados **brônquios lobares**, cada qual entrando num lobo pulmonar em seu hilo. Os brônquios lobares se dividem em dois ramos menores, que voltam a se dividir; esse processo tem continuidade até que seja alcançada a área de trocas gasosas. As duas ou três primeiras gerações de ramificação de

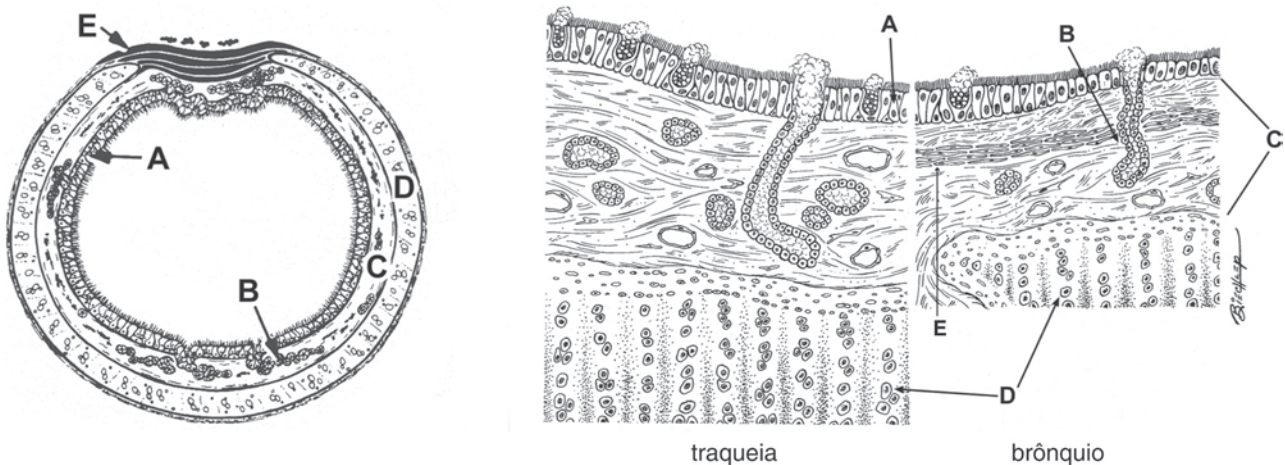


FIGURA 9.15 Ilustração esquemática de uma secção transversal da traqueia e secções detalhadas através de partes da parede da traqueia e de um brônquio. Observe as diferenças na altura do epitélio (A), a densidade glandular (B), a espessura do tecido mole na própria-submucosa (C), a presença de cartilagem hialina na forma de anéis na traqueia *versus* placas no brônquio (D) e a localização do músculo liso (E).

um brônquio lobar atende a partes do lobo pulmonar chamadas **segmentos broncopulmonares**. Cada geração sucessiva de ramificação se compõe de maior número de vias aéreas e possui maior número de vias aéreas; além disso, tem área de secção transversal total maior que a geração antecedente.

Em geral, o aspecto histológico de um brônquio é parecido com o aspecto histológico da traqueia, excetuando as diversas camadas que são mais delgadas (Fig. 9.15). Os brônquios são revestidos por um epitélio respiratório composto basicamente de células ciliadas, células secretórias e células basais. No sentido proximal-distal, muda a composição do epitélio; células mucosas e células basais diminuem, e ocorre aumento numérico nas células exócrinas bronquiolares. Ao mesmo tempo, a altura do epitélio e a espessura da própria-submucosa vão diminuindo progressivamente.

A própria-submucosa é composta de tecido conjuntivo frouxo contendo glândulas mistas (**glândulas brônquicas**) em todas as espécies, exceto caprinos; as glândulas brônquicas são menos abundantes em brônquios distais. A cartilagem hialina dos brônquios proximais tem forma de placas irregulares, e o músculo liso fica entremeadado entre as placas ou no lado luminal das placas. Em geral, as células musculares assumem uma disposição circular, perpendicularmente ao eixo longitudinal da via aérea. A quantidade de cartilagem diminui No sentido proximal-distal, enquanto o músculo liso se torna relativamente mais abundante. Basicamente, o tecido conjuntivo adventício é do tipo frouxo, com muitas fibras colágenas e quantidades variáveis de fibras elásticas. Muitas das fibras têm orientação longitudinal, ao passo que outras estão orientadas perpendicularmente ao eixo longitudinal da via aérea. Estão presentes plexos nervosos submucosos e terminações nervosas intraepiteliais. Na maioria das espécies domésticas, a extensa irrigação vascular é derivada da circulação sistêmica através da artéria brônquica.

Bronquíolos

Os **bronquíolos** têm origem em brônquios, ramificam-se por diversas gerações e finalmente assumem a forma de bronquíolos terminais (Fig. 9.14). Várias gerações de **bronquíolos terminais** estão presentes em cavalos, bovinos e ovinos, enquanto que em carnívoros geralmente são observadas apenas uma ou duas gerações.

Os bronquíolos exibem perfis aproximadamente circulares na secção transversal e são revestidos com epitélio colunar ou cuboide simples (Fig. 9.16) composto de células ciliadas e **células exócrinas bronquiolares** (células de Clara). Essas células têm características de células secretórias e também de células capazes de metabolizar compostos xenobióticos. Os grânulos secretórios contêm glicoproteína neutra ou proteína de baixo peso molecular. O retículo endoplasmático liso é abundante em células de cavalos e ovinos, mas escasso nos bronquíolos de carnívoros, bovinos e porcos. Glicogênio é o achado predominante das células exócrinas bronquiolares em carnívoros e bovinos; essa substância é raramente observada na maioria das demais espécies. Em carnívoros, o epitélio dos bronquíolos terminais consiste principalmente em células exócrinas bronquiolares.

A própria-submucosa é composta de tecido conjuntivo frouxo esparso; não existem glândulas e nem cartilagem. O músculo liso é arranjado em fascículos circulares e oblíquos separados. Ocorrem numerosas fibras nervosas na área situada imediatamente abaixo do epitélio, entremeadas entre os fascículos musculares.

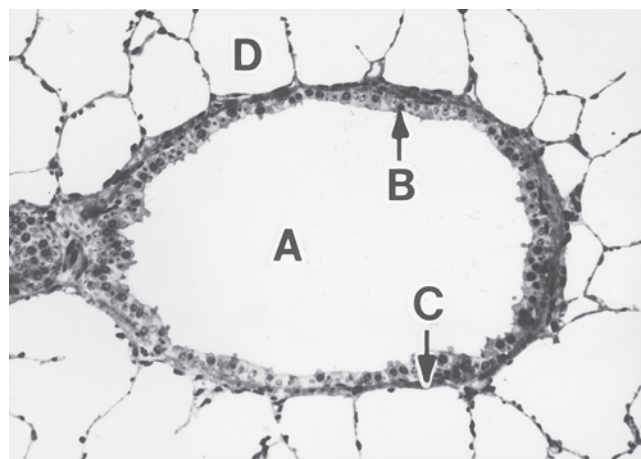


FIGURA 9.16 Secção transversal de um bronquíolo. O lúmen da via aérea (A) está revestido por epitélio cuboide simples (B), seguido por uma delgada camada de músculo liso (C). Alvéolos (D) circundam o bronquíolo. Azul de toluidina (× 135).

A adventícia é composta de tecido conjuntivo frouxo, incluindo fibras elásticas com orientação circular ou oblíqua. A borda externa da adventícia é fixada à área de trocas gasosas, revestida por células epiteliais alveolares e exibe um leito capilar pulmonar.

Área de trocas gasosas

A área de trocas gasosas, também chamada de parênquima, pode estar organizada em unidades funcionais ou estruturais. A unidade funcional da área de trocas gasosas é chamada **ácino** ou unidade respiratória terminal (Figs. 9.14 e 9.17). O ácino inclui todos os espaços aéreos distais a um bronquíolo terminal simples, inclusive bronquíolos respiratórios ramificantes, dutos alveolares, sacos alveolares e alvéolos.

O **lóbulo** é uma unidade estrutural, não uma unidade funcional. Compreende um aglomerado de ácinos separado de aglomerados adjacentes por septos de tecido conjuntivo. Estes são chamados **septos interlobulares** e compõem-se de fibras de colágeno e fibras elásticas e de vasos sanguíneos. Tanto artérias brônquicas como veias pulmonares estão localizadas em septos interlobulares. Os pulmões de bovinos, ovinos e porcos são intensamente lobulados e exibem septos completos. Os pulmões de cavalos têm septos incompletos e são considerados como órgãos pouco lobulados. Carnívoros não têm septos interlobulares.

Bronquíolos respiratórios

Os bronquíolos que exibem em suas paredes bolsas projetantes de tecido de trocas gasosas (i. e., alvéolos) são chamados **bronquíolos respiratórios**. Também são conhecidos como **zona de transição**, que é o foco de muitos distúrbios pulmonares. O aspecto histológico dos bronquíolos respiratórios é semelhante ao aspecto dos bronquíolos terminais, com a exceção que o epitélio é interrompido por alvéolos (Figs. 9.17 e 9.18). O músculo liso está arranjado em fascículos situados por baixo do epitélio cuboide ou colunar simples. Os alvéolos se abrem entre esses feixes musculares.

Em bronquíolos respiratórios de carnívoros, ocorre extensa alveolarização (Fig. 9.18); em geral, há menor número de alvéolos na geração proximal da ramificação. O epitélio é composto quase que inteiramente de células exócrinas bronquiolares. Em cavalos, bovinos, ovinos e suínos os bronquíolos respiratórios são curtos ou estão ausentes (Fig. 9.19).

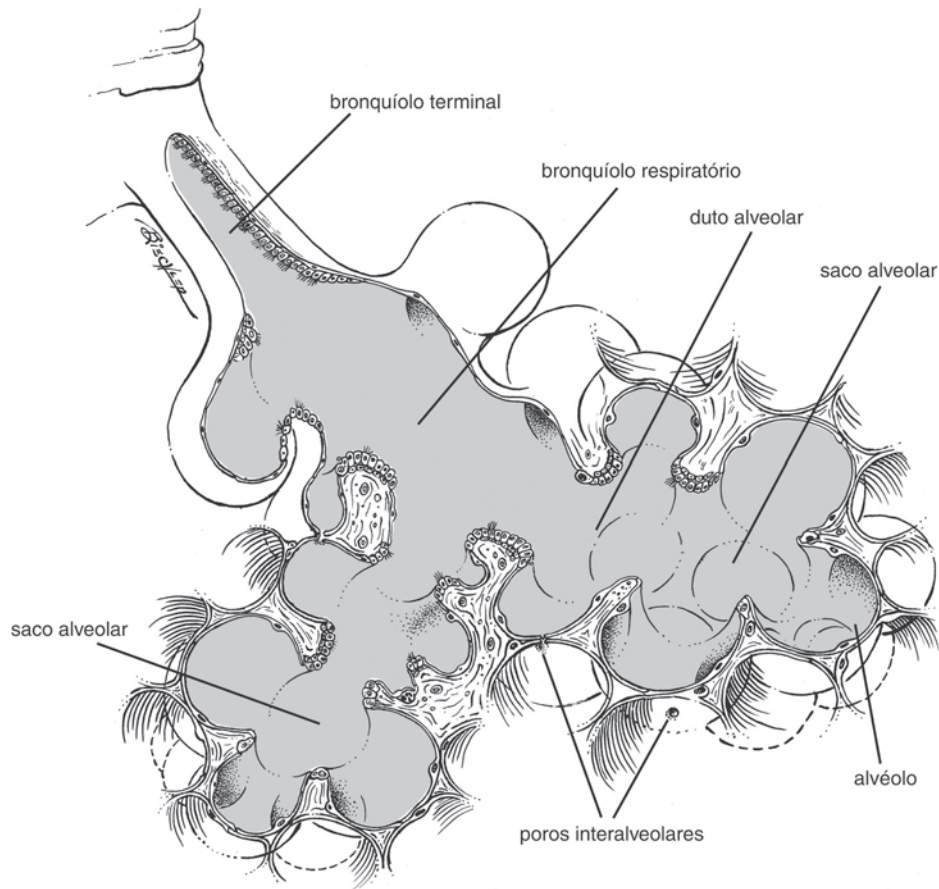


FIGURA 9.17 Ilustração esquemática da área de trocas gasosas com origem a partir de um bronquíolo terminal.

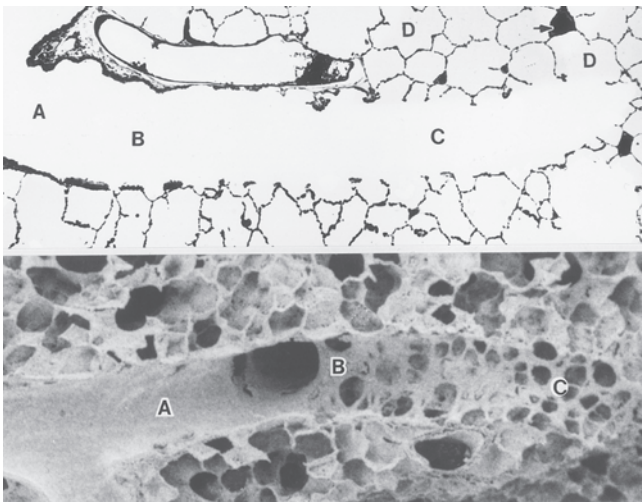


FIGURA 9.18 Aspecto ao microscópio óptico e à micrografia eletrônica de varredura de um bronquíolo terminal e da área de trocas gasosas no pulmão felino. Bronquíolo terminal (A), bronquíolo respiratório para o qual se abrem alguns alvéolos (B), duto alveolar completamente circundado por alvéolos (C), alvéolos (D). Azul de metileno-Azure II (superior: $\times 55$; inferior: $\times 70$).

Dutos alveolares e sacos alveolares

Os bronquíolos respiratórios se ramificam dando origem a estruturas tubulares chamadas **dutos alveolares** (Figs. 9.14, 9.17, 9.18 e 9.19). Os dutos são comparáveis a corredores cercados por quartos sem porta por todos os lados. Cada um desses quartos sem porta é um alvéolo. Entre uma e cinco gerações de dutos alveolares são atendidas por um mesmo bronquíolo respiratório. As paredes de um duto alveolar se compõem dos lados abertos de espaços aéreos alveolares e das terminações dos septos interalveolares que separam esses alvéolos. Nas terminações dos septos interalveolares, faixas espiraladas de músculo liso e fibras elásticas com orientação perpendicular ao eixo longitudinal dos dutos alveolares se situam por baixo do epitélio.

Os dutos alveolares terminam em aglomerados de alvéolos chamados **sacos alveolares** (Figs. 9.14 e 9.17). O **átrio** é um espaço compartilhado para o qual se abrem vários sacos alveolares.

Alvéolos

A unidade básica para trocas gasosas no parênquima pulmonar é o **alvéolo** (Figs. 9.14, 9.20, e 9.21). Alvéolos são espaços aéreos esféricos revestidos por epitélio, que se abrem para

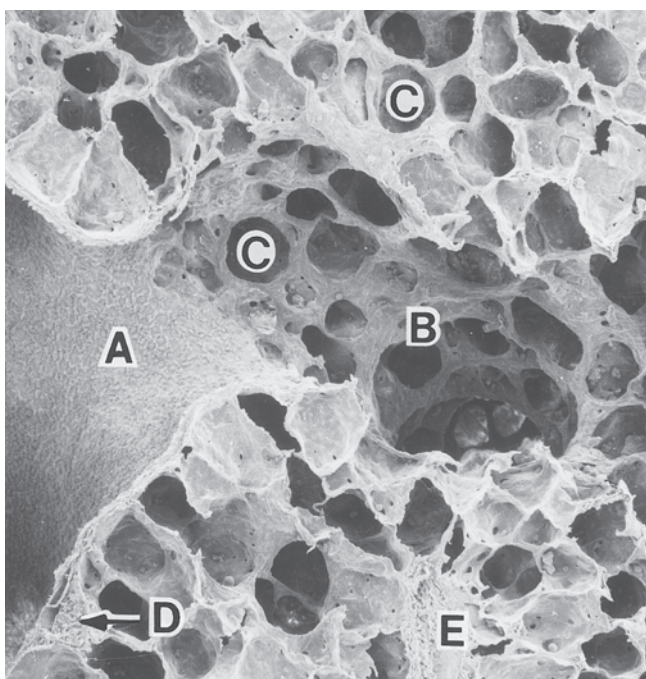
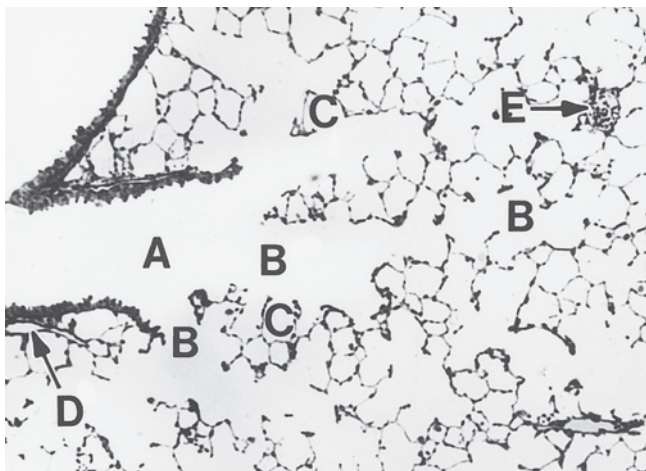


FIGURA 9.19 Aspecto ao microscópio óptico e à micrografia eletrônica de varredura de espaços aéreos terminais do camundongo (acima) e do rato (abaixo). Bronquíolo terminal (A); duto alveolar que está completamente circundado por alvéolos (B); alvéolos (C); arteríola pulmonar (D); vênula pulmonar (E). Azul de toluidina (superior: $\times 85$; inferior: $\times 110$).

um saco alveolar, duto alveolar ou bronquíolo respiratório; essas estruturas são separadas por septos interalveolares.

O revestimento epitelial alveolar, localizado numa posição adjacente ao espaço aéreo, compreende dois tipos de célula epitelial: células epiteliais alveolares tipos I e II. A **tipo I** ou **célula epitelial alveolar escamosa** (célula epitelial respiratória) é achatada, exibe um núcleo central e repousa numa lâmina basal contínua (Fig. 9.20). O delgado citoplasma possui poucas mitocôndrias, mínima quantidade de REr e uma quantidade moderada de vesículas endocitóticas. Esse tipo celular reveste aproximadamente 97% da superfície septal interalveolar em todas as espécies até agora estudadas. A área de superfície média de uma célula tipo I varia de 5.000 a 7.000 μm^2 .

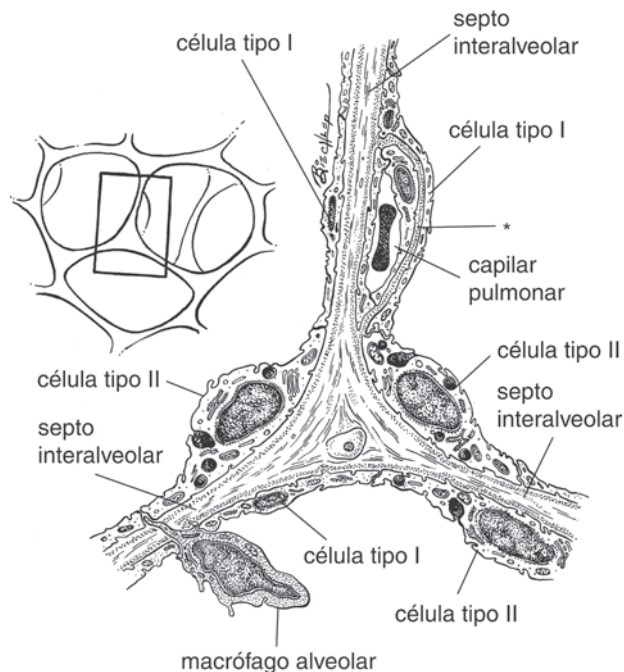


FIGURA 9.20 Ilustração esquemática de partes de três alvéolos adjacentes, conforme ilustrado no pequeno retângulo (detalhe): célula epitelial alveolar tipo I; célula epitelial alveolar tipo II; septo interalveolar; capilar pulmonar; macrófago alveolar. Observe a fusão das lâminas basais do capilar pulmonar e o alvéolo adjacente (*).

A **célula epitelial alveolar granular (grande) ou tipo II** (Fig. 9.22) é uma célula cuboide com um núcleo central. Esse tipo celular reveste o restante da área da superfície do septo interalveolar (aproximadamente 3%). Sua superfície alveolar contém microvilosidades, variando de 100 a 280 μm^2 por célula. Essa célula contém mitocôndrias, REr, microvilosidades, um complexo de Golgi e várias vesículas osmiofílicas características chamadas **corpos lamelares**. Acredita-se que esses corpos lamelares sejam, basicamente, fosfolipídios, e são fonte dessas substâncias para surfactante pulmonar que reveste os espaços aéreos. A célula alveolar tipo II é a célula progenitora tanto para as células tipo I como para as tipo II.

Do mesmo modo, **macrófagos alveolares** pulmonares estão presentes no lado aéreo dos septos interalveolares (Fig. 9.23). Como células fagocíticas ativas, fazem parte do sistema de fagócitos mononucleares que está distribuído por todo o corpo.

Septos interalveolares são folhetos delgados de tecido conjuntivo que contêm um plexo capilar (Fig. 9.20). O **tecido conjuntivo intersticial** interalveolar possui fibras colágenas e fibras elásticas e fibrócitos; também podem estar presentes perícitos, macrófagos, linfócitos e plasmócitos.

O leito capilar dos septos interalveolares é uma rede entremeadada de vasos curtos e ramificantes. Leitões capilares individuais atravessam as paredes de três a sete alvéolos ao passarem de uma arteríola pulmonar a uma vênula pulmonar. Quase todas as células endoteliais apresentam um citoplasma atenuado na região adjacente às células epiteliais alveolares tipo I. Nessas áreas atenuadas, ocorre fusão das lâminas basais das células epiteliais e das

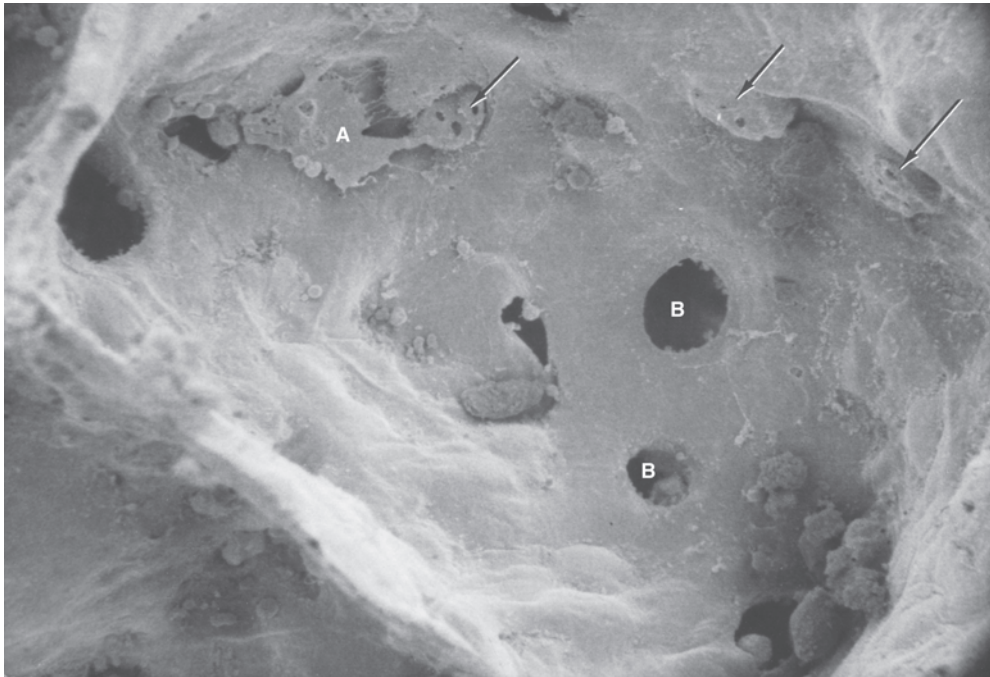


FIGURA 9.21 Micrografia eletrônica de varredura de parte de um alvéolo no pulmão equino. Células epiteliais alveolares tipo II (granulares) se salientam para o lúmen (setas). À esquerda, pode ser visualizado um macrófago alveolar (A). Observe os poros no septo interalveolar (B) ($\times 1.232$). (Cortesia de W. S. Tyler.)

células endoteliais. As células endoteliais capilares (Fig. 9.20) se caracterizam por poucas organelas e por vesículas endocitóticas relativamente numerosas. As junções intercelulares tendem a ser frouxas ou permeáveis; as junções estreitas exibem poucas cristas anastomosantes. A área da superfície do leito capilar das trocas gasosas representa algo entre 66 e 75% da área da superfície do lado aéreo dos septos interalveolares.

Os alvéolos contêm pequena quantidade de líquido, consistindo em uma camada bifásica de filtrados plasmáticos revestidos por uma delgada camada de fosfolipídios. A camada fosfolipídica ou **surfactante pulmonar** reduz a tensão superficial interalveolar, impedindo o colapso do alvéolo.

A **barreira hematoaérea** consiste na camada líquida superficial de revestimento e surfactante pulmonar, na célula alveolar tipo I, na fusão das lâminas basais da célula epitelial alveolar e da célula endotelial capilar subjacente, na célula endotelial capilar e no plasmalema de um eritrócito (Fig. 9.20). A espessura média dessa barreira é $1,5 \mu\text{m}$ na maioria das espécies, e as áreas mais finas variam de $0,2$ até $0,7 \mu\text{m}$. Em sua parte mais espessa, essa barreira é formada pelas áreas acima mencionadas e por tecido conjuntivo intersticial e células entre as lâminas basais das células epiteliais e endoteliais. A barreira hematoaérea impede a liberação maciça do filtrado líquido dos capilares para o espaço aéreo ao mesmo tempo que permite a difusão de oxigênio e de dióxido de carbono entre os capilares sanguíneos e alvéolos (Figs. 9.20 e 9.23).

As aberturas nos septos interalveolares interconectam alvéolos adjacentes. Essas aberturas, chamadas **poros septais** (poros alveolares) (Figs. 9.21 e 9.23), são revestidas por células epiteliais e permitem a passagem do ar e de macrófagos alveolares de um alvéolo para outro.

Pleura

A pleura visceral, ou pulmonar, é uma membrana serosa que reveste completamente os dois pulmões, exceto no hilo e ligamento pulmonar. Essa camada de revestimento consiste em células mesoteliais escamosas a cuboides que recobre quantidades variáveis de fibras elásticas e tecido conjuntivo denso irregular. As células mesoteliais pleurais contêm grandes quantidades de RER e mitocôndrias; suas superfícies lisas são cobertas por microvilosidades. No seu local mais espesso, os elementos de tecido conjuntivo da pleura são compostos de duas ou mais camadas de lâminas elásticas, muitos feixes irregulares densos de fibras de colágeno, capilares pulmonares e dois grupos adicionais de vasos. Esses dois grupos de vasos incluem capilares e pequenas arteríolas do sistema circulatório brônquico e vasos linfáticos. Os capilares pulmonares irrigam a parte superficial da área de trocas gasosas. O tecido conjuntivo da pleura pulmonar tem continuidade com o tecido conjuntivo dos septos interalveolares. A espessura da pleura pulmonar varia entre as espécies e dentro de diferentes regiões da mesma espécie. A pleura é mais delgada no cão e gato. Nessas espécies, o tecido conjuntivo submesotelial é mínimo, e a única irrigação sanguínea é derivada da artéria pulmonar. Em grandes animais domésticos, a pleura é espessa.

Vasos sanguíneos e linfáticos

O sangue irriga os pulmões através de dois sistemas circulatórios: **pulmonar** e **brônquico**. **Artérias pulmonares** transportam a carga total de sangue não oxigenado do ventrículo direito. As artérias pulmonares e seus ramos estão sob baixa pressão; assim,

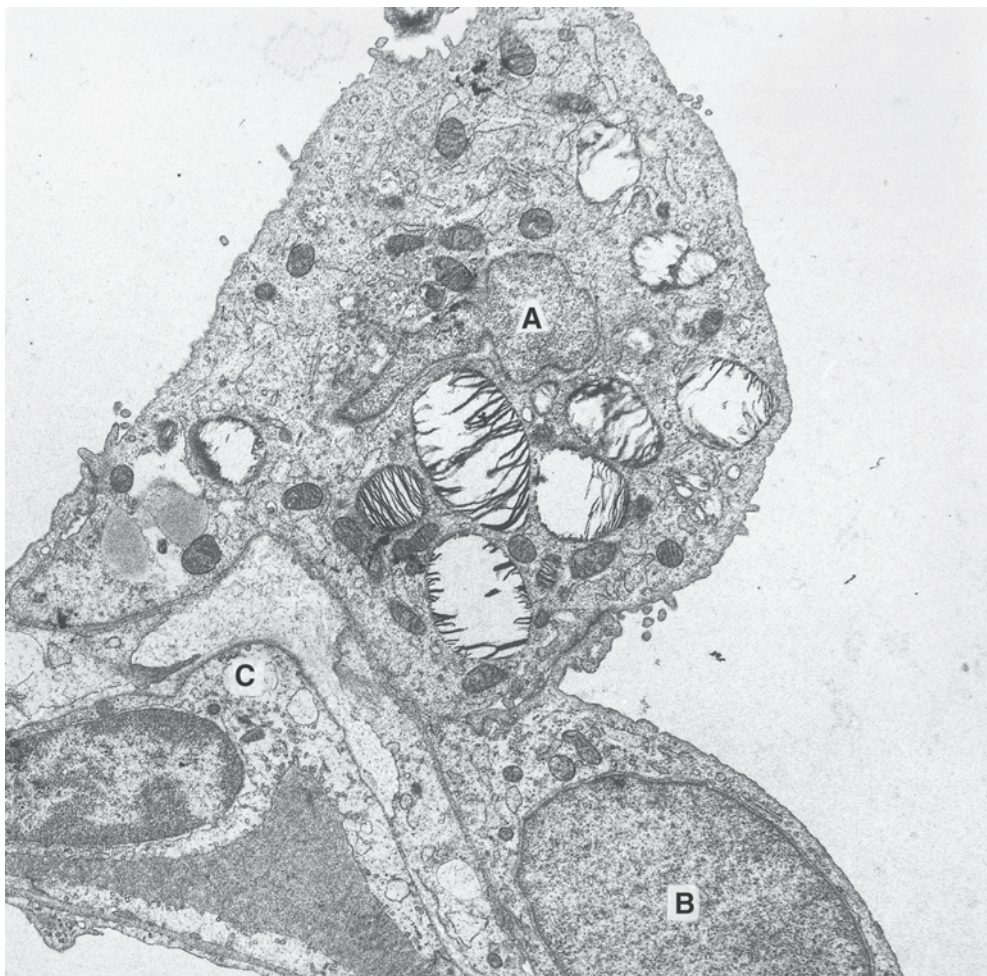


FIGURA 9.22 Micrografia eletrônica de uma célula epitelial tipo II (granular) (A) que contém numerosos corpos lamelares característicos e uma célula epitelial alveolar tipo I (escamosa) (B). Célula endotelial capilar (C) ($\times 8.200$). (De Tyler WS, Gillespie JR, Nowell JA. *Modern functional morphology of the equine lung*. *Equine Vet J* 1971;3:84-94.)

suas paredes têm menos fibras elásticas e colagenosas e menos células de músculo liso do que vasos de calibre comparável no sistema circulatório sistêmico. As artérias pulmonares e a árvore traqueobrônquica possuem uma adventícia comum.

As **artérias brônquicas** se encontram sob alta pressão, como parte do sistema circulatório arterial sistêmico. Os vasos sanguíneos nesse sistema têm paredes com a mesma estrutura das demais artérias sistêmicas de mesmo calibre. Em todas as espécies, a artéria brônquica transporta sangue para os grandes brônquios, principais vasos pulmonares e linfonodos pulmonares. Foram identificadas anastomoses entre os sistemas circulatórios arteriais brônquico e pulmonar nas paredes de brônquios de calibre médio e bronquíolos de cavalos, bovinos e ovinos.

Todo sangue dos pulmões é transportado de volta ao coração por **veias pulmonares**, um sistema de baixa pressão. As veias pulmonares possuem paredes delgadas com pouco músculo liso em cães, gatos, cavalos e caprinos. Veias pulmonares com grandes feixes musculares estão presentes em bovinos e porcos. Na maioria das espécies, as veias pulmonares estão localizadas na periferia dos lóbulos e avançam para o hilo em septos interlobu-

lares. Em bovinos, cavalos, porcos e ovinos as veias pulmonares acompanham a árvore brônquica no lado oposto ao das artérias pulmonares.

Os **linfáticos pulmonares** começam como capilares linfáticos, localizados por todo o interstício, exceto para o interstício dos septos interalveolares. Vasos linfáticos coletores são encontrados por todo o tecido conjuntivo do pulmão, com a exceção dos alvéolos circunjacentes, sacos e dutos alveolares e bronquíolos respiratórios.

Inervação

A inervação tem duas origens: o sistema parassimpático (via nervo vago) e o sistema simpático (via gânglios cervicais médios e cervicotorácicos). Também fazem parte do nervo vago fibras sensitivas aferentes viscerais gerais provenientes do tecido pulmonar. Fibras dos nervos vagos se mesclam para formar um plexo ao longo das paredes da árvore respiratória e da vasculatura pulmonar, havendo gânglios na adventícia das grandes vias aéreas. Individualmente, as fibras nervosas são distribuídas de

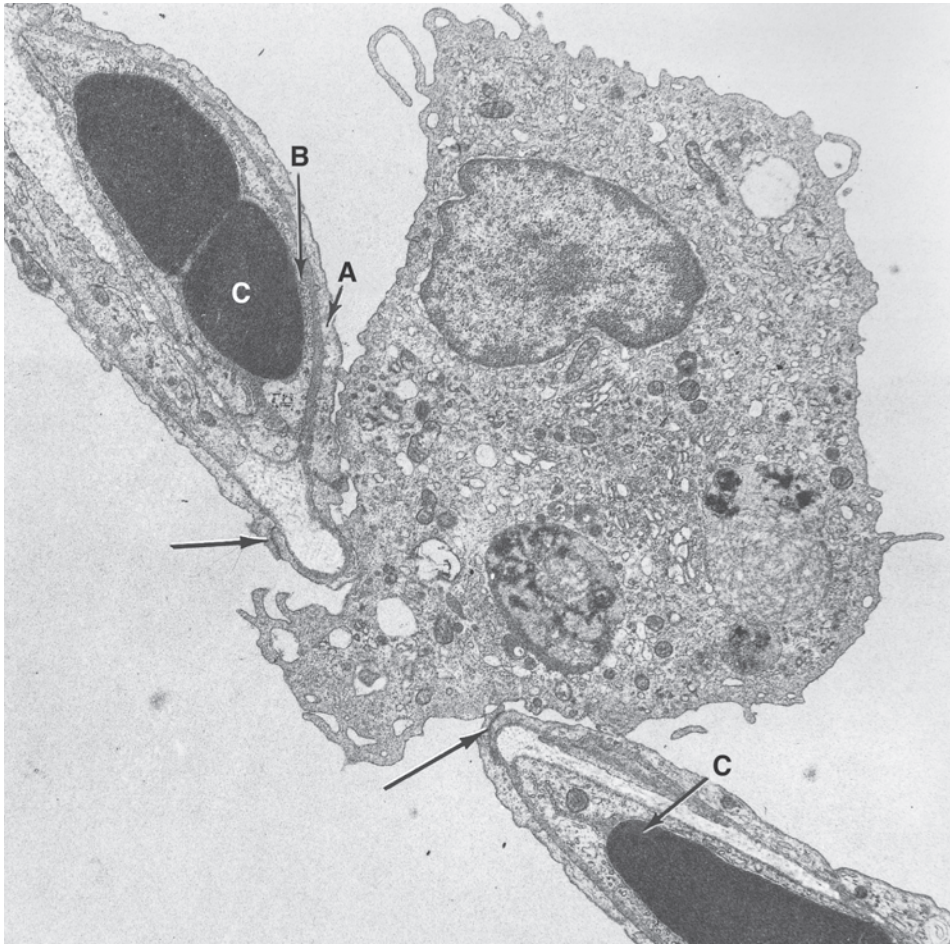


FIGURA 9.23 Micrografia eletrônica de um macrófago alveolar se projetando através de um poro septal. O macrófago possui numerosos filopódios, fagossomos e fagolisossomos. Ocorre separação da delgada camada de citoplasma das células epiteliais alveolares tipo I (ecamosas) (A) por uma lâmina basal do endotélio capilar (B). Os eritrócitos (C) estão no lúmen do capilar. As linhas escuras (setas) são junções estreitas entre células epiteliais alveolares escamosas adjacentes ($\times 8.100$). (De Tyler WS, Gillespie JR, Nowell JA. *Modern functional morphology of the equine lung*. *Equine Vet J* 1971;3:84-94.)

modo irregular por sobre a parede das artérias, veias e vias aéreas. Terminações nervosas livres estão presentes nas proximidades das glândulas, no interior de feixes de músculo liso e nos septos interalveolares.

SISTEMA RESPIRATÓRIO AVIÁRIO

Em contraste com o sistema respiratório dos mamíferos, o sistema respiratório das aves contém uma laringe mais simples, uma siringe, apenas quatro ordens ou gerações de vias aéreas de condução, um pulmão esponjoso compacto e sacos aéreos. O sistema respiratório aviar, de grande eficiência, compreende o tecido pulmonar posicionado entre vias aéreas de condução e sacos aéreos. Durante a inspiração, o ar é aspirado para a cavidade nasal, passando pelo tecido pulmonar até os sacos aéreos; no momento da expiração ocorre o inverso. As aves respiram com mais lentidão e mais profundamente do que os mamíferos, e ao con-

trário do que ocorre nestes, o volume pulmonar das aves permanece relativamente constante, enquanto o volume de seus sacos aéreos muda durante a ventilação.

A cavidade nasal é revestida por epitélios similares aos dos mamíferos: rostralmente com epitélio escamoso estratificado, em sentido dorsocaudal por epitélio olfatório e, na maior parte das áreas restantes, revestimento feito por epitélio respiratório. No epitélio respiratório, grupos de células caliciformes formam glândulas intraepiteliais. Com frequência, grandes espaços aéreos, os seios infraorbitais pareados, estão envolvidos clinicamente nas infecções respiratórias; esses seios, que drenam até a cavidade nasal, estão revestidos por epitélio respiratório.

A laringe, que não possui cordas vocais, produz pouco som. A traqueia tem estrutura semelhante à dos mamíferos, exceto pelo fato de as cartilagens traqueais formarem anéis completos circundando a via aérea; os anéis cartilagosos se sobrepõem e se conectam com anéis adjacentes. Não existe o músculo traqueal, e são numerosas as glândulas mucosas intraepiteliais (Fig. 9.24). Como resultado de diferenças na estrutura das cartilagens

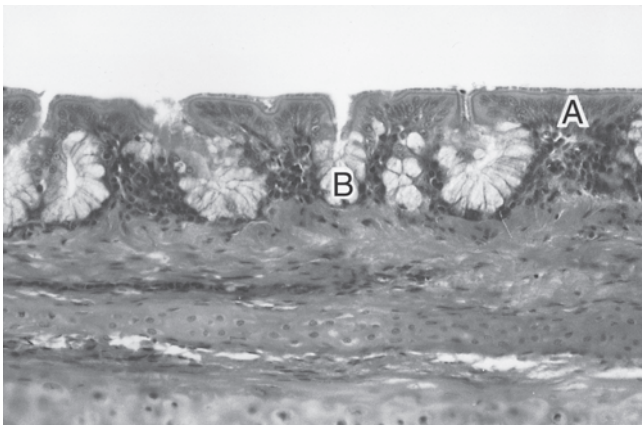


FIGURA 9.24 Epitélio da traqueia de uma galinha. Quase todas as células epiteliais (A) que revestem a superfície das vias aéreas de condução das aves são ciliadas. Glândulas mucosas intraepiteliais (B) que se abrem para a superfície luminal. Hematoxilina e eosina ($\times 270$).

e do conteúdo de músculo liso, a traqueia das aves, ao contrário dos mamíferos, não passa por mudanças fásicas em seu diâmetro durante a respiração.

A vocalização ocorre na **siringe**, uma região especializada da junção traqueobrônquica que exibe considerável variação estrutural dependendo da espécie. As membranas intrassiríngeas (timpaniformes), que vibram durante a produção do som, são revestidas por epitélio escamoso estratificado.

Os pulmões são formados por brônquios primários, secundários e terciários, átrios e capilares aéreos. Os brônquios primários extrapulmonares têm continuidade como **mesobrônquios** ou **brônquios primários** intrapulmonares, e cada um deles termina se abrindo para um saco aéreo abdominal. O epitélio dos brônquios primários é similar ao da traqueia. As cartilagens brônquicas são incompletas medialmente na parte proximal dos brônquios e apresentam uma formação macular mais distalmente. **Brônquios secundários** originam-se de cada brônquio primário intrapulmonar, e muitos se abrem para outros sacos aéreos. **Brônquios terciários** ou **parabrônquios**, com aproximadamente 100 a 150 μm de diâmetro, interconectam os brônquios secundários. O epitélio varia desde o epitélio respiratório nos brônquios secundários até o epitélio escamoso ou cuboide simples nos brônquios terciários. Uma rede de feixes espiralados de músculo liso ocorre na lâmina própria dos brônquios secundários e terciários. Numerosos espaços aéreos de pequenas dimensões ou **átrios** se abrem para brônquios terciários; as extremidades projetantes dos **septos interatriais** contêm músculo liso e são revestidas por células escamosas (Fig. 9.25).

As trocas gasosas do pulmão das aves ocorrem entre o sangue e **capilares aéreos**. Esses capilares, com 5 a 15 μm de diâmetro, abrem-se para os átrios. Um epitélio escamoso simples reveste a maior parte dos átrios e capilares aéreos. A parte epitelial da área de trocas gasosas consiste em células tipo I e também em células tipo II similares às de mamíferos; também é possível observar uma camada líquida bifásica de revestimento, parecida com o surfactante dos mamíferos.

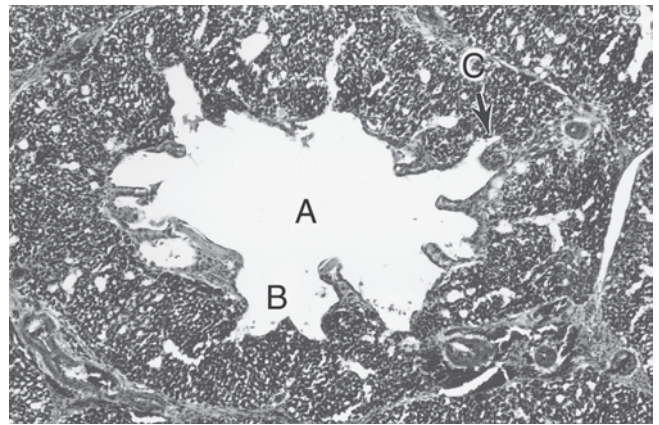


FIGURA 9.25 Brônquio terciário (parabrônquio) do pulmão de uma galinha. Um átrio (B) se abre para o lúmen (A) do brônquio terciário. Capilares aéreos (C) se abrem para os átrios. Hematoxilina e eosina ($\times 110$).

Os **sacos aéreos terminais** são revestidos por epitélio escamoso a cuboide simples; as superfícies epiteliais adjacentes aos óstios dos brônquios são ciliadas.

LEITURAS SUGERIDAS

- Adams DR, Hotchkiss DK. The canine nasal mucosa. *Zentralbl Veterinärmed C Anat Histol Embryol* 1983;12:109–125.
- Adams DR, Wiekamp MD. The canine vomeronasal organ. *J Anat* 1984;138:771–787.
- Berendsen PB, Ritter AB, DeFouw DO. An ultrastructural morphometric comparison of the peripheral with the hilar air-blood barrier of dog lung. *Anat Rec* 1984;209:535–540.
- Frasca JM, Auerbach O, Parks VR, et al. Electron microscopic observations of the bronchial epithelium of dogs. I. Control dogs. *Exp Mol Pathol* 1968;9:363–379.
- Gladysheva O, Martynova G. The morphofunctional organization of the bovine olfactory epithelium. *Gegenbaurs Morphol Jahrb* 1982; 128:78.
- Gross EA, Morgan KT. Architecture of nasal passages and larynx. In: Parent RA, ed. *Comparative Biology of the Normal Lung*. Boca Raton: CRC Press, 1991.
- Harkema JR. Epithelial cells of the nasal passages. In: Parent RA, ed. *Comparative Biology of the Normal Lung*. Boca Raton: CRC Press, 1991.
- Jacobs VL, Sis RF, Chenoweth PJ, et al. Structure of the bovine vomeronasal complex and its relationships to the palate: tongue manipulation. *Acta Anat* 1981;110:48–58.
- Kay JM. Blood vessels of the lung. In: Parent RA, ed. *Comparative Biology of the Normal Lung*. Boca Raton: CRC Press, 1991.
- Mariassy AT. Epithelial cells of trachea and bronchi. In: Parent RA, ed. *Comparative Biology of the Normal Lung*. Boca Raton: CRC Press, 1991.
- Mariassy AT, Plopper CG. Tracheobronchial epithelium of the sheep. I. Quantitative light microscopic study of epithelial cell abundance and distribution. *Anat Rec* 1983;205:263–275.
- Mariassy AT, Plopper CG. Tracheobronchial epithelium of the sheep. II. Ultrastructural and morphometric analysis of the epithelial secretory types. *Anat Rec* 1984;209:523–534.

- Mariassy AT, Plopper CG, Dungworth DL. Characteristics of bovine lung as observed by scanning electron microscopy. *Anat Rec* 1975; 183:13–26.
- McBride JT. Architecture of the tracheobronchial tree. In: Parent RA, ed. *Comparative Biology of the Normal Lung*. Boca Raton: CRC Press, 1991.
- Mercer RR, Crapo JD. Architecture of the acinus. In: Parent RA, ed. *Comparative Biology of the Normal Lung*. Boca Raton: CRC Press, 1991.
- Pinkerton KE, Gehr P, Crapo JD. Architecture and cellular composition of the air-blood barrier. In: Parent RA, ed. *Comparative Biology of the Normal Lung*. Boca Raton: CRC Press, 1991.
- Plopper CG, Hyde DM. Epithelial cells of bronchioles. In: Parent RA, ed. *Comparative Biology of the Normal Lung*. Boca Raton: CRC Press, 1991.
- Plopper CG, Mariassy AT, Wilson DW, et al. Comparison of non-ciliated tracheal epithelial cells in six mammalian species: ultrastructure and population densities. *Exp Lung Res* 1983; 5:281–294.
- Reid L, Jones R. Bronchial mucosal cells. *Fed Proc* 1979;38:191–196.
- Robertson B, Van Golts LMG, Batenberg JJ, eds. *Pulmonary Surfactant*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1984.
- Tandler B, Sherman JM, Boat TF. Surface architecture of the mucosal epithelium of the cat trachea. I. Cartilaginous portion. *Am J Anat* 1983;168:119–131.
- Tandler B, Sherman JM, Boat TF, et al. Surface architecture of the mucosal epithelium of the cat trachea. II. Structure and dynamics of the membranous portion. *Am J Anat* 1983;168:133–144.
- Tyler WS, Julian MD. Subgross anatomy of lungs, pleura, connective tissue septa, distal airways and structural units. In: Parent RA, ed. *Comparative Biology of the Normal Lung*. Boca Raton: CRC Press, 1991.
- Wysocki CJ. Neurobehavioral evidence for the involvement of the vomeronasal system in mammalian reproduction. *Neurosci Biobehav Rev* 1979;3:301–341.
- Zorychta E, Richardson JB. Innervation of the lung. In: Parent RA, ed. *Comparative Biology of the Normal Lung*. Boca Raton: CRC Press, 1991.

Sistema digestivo

BRIAN L. FRAPPIER

Estrutura geral dos órgãos tubulares

- Túnica mucosa
- Tela submucosa
- Túnica muscular
- Túnica serosa/adventícia

Cavidade oral

- Lábios
- Bochechas
- Palato duro
- Palato mole
- Língua
 - Estruturas especiais da língua

Dentes

- Dentes braquiodontes e hipsodontes
- Estrutura
- Desenvolvimento

Glândulas salivares

- Características gerais
- Glândula salivar parótida
- Glândula salivar mandibular
- Glândula salivar sublingual
- Glândulas salivares menores

Faringe

Esôfago

- Junção esofagogastrica

Estômago

- Região não glandular da túnica mucosa
- Região glandular da túnica mucosa
 - Região da glândula cardíaca
 - Região da glândula gástrica própria (fúndica)
 - Região da glândula pilórica

Diferenças entre espécies

Estômago de ruminante

- Rúmen
- Retículo e sulco reticular
- Omaso
- Abomaso

Intestino delgado

- Túnica mucosa
- Tela submucosa
- Túnica muscular
- Túnica serosa
- Irrigação sanguínea
- Características identificadoras gerais

Intestino grosso

- Ceco
- Cólon
- Reto
- Canal anal

Fígado

- Cápsula e estroma
- Parênquima
- Canalículos biliares e dutos biliares
- Irrigação sanguínea
- Linfa e vasos linfáticos
- Lóbulo hepático clássico – a unidade anatômica do fígado
- Lóbulo portal e o ácino hepático – unidades funcionais do fígado

Vesícula biliar

Pâncreas

Sistema digestivo aviário

O sistema digestivo consiste em uma série de órgãos tubulares e glândulas associadas, cuja função principal é fracionar o alimento ingerido em pequenas unidades que possam ser absorvidas até a circulação e utilizadas para manutenção do organismo.

As adaptações morfológicas para funções especializadas são características dos sistemas digestivos das espécies domésticas. As consideráveis variações nos dentes, estômagos e intestinos grossos resultam principalmente da variedade de alimentos consumidos. Exemplificando, os dentes de carnívoros estão adaptados para dilacerar carne, enquanto os dentes de herbívoros são especializados para triturar alimentos fibrosos. O pré-estômago dos ruminantes e o ceco e cólon dos cavalos refletem variações naturais que facilitam a digestão microbiana do alimento fibroso (volumoso).

Embora as grandes glândulas digestivas acessórias (glândulas acessórias, fígado e pâncreas) estejam localizadas fora da parte tu-

bular do sistema digestivo, elas têm origem como evaginações epiteliais dessa estrutura. Seus dutos penetram nas paredes dos órgãos tubulares e descarregam seus produtos secretórios nos lúmens.

ESTRUTURA GERAL DOS ÓRGÃOS TUBULARES

Existe um padrão estrutural geral para todos os órgãos tubulares dos sistemas digestivo, respiratório, urinário e reprodutivo (Fig. 10.1). A familiaridade com esse padrão geral ajuda a entender as características específicas de cada órgão. A parede de um órgão tubular típico se compõe de quatro capas. Cada capa é chamada “túnica” ou “tela”. A tela exibe uma estrutura delicada, que lembra uma teia, enquanto a túnica é formada por um tecido mais denso.

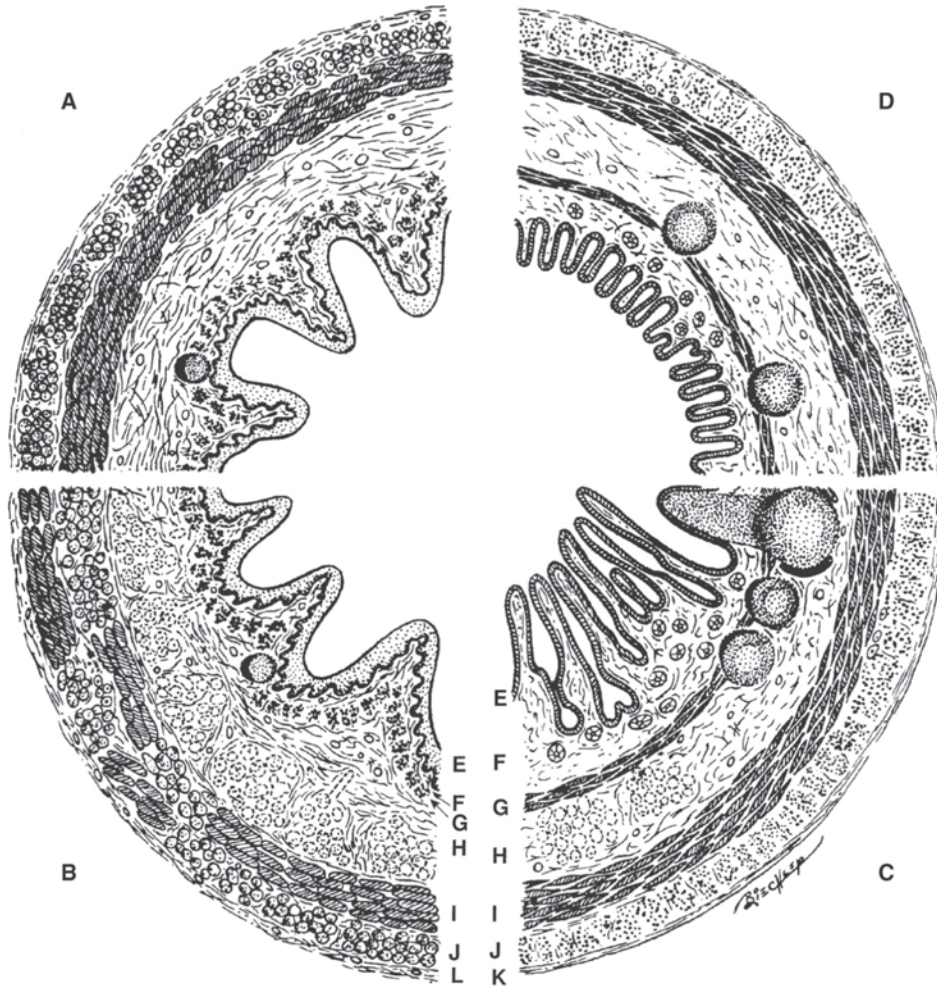


FIGURA 10.1 Ilustração esquemática de seções transversais através de várias partes do trato digestivo. Esôfago sem glândulas submucosas (**A**). Esôfago com glândulas submucosas (**B**). Intestino delgado com e sem glândulas submucosas e com nódulos linfáticos agregados (**C**). Intestino grosso (**D**). Túnica mucosa: epitélio (**E**), lâmina própria (**F**), lâmina muscular (**G**). Tela submucosa (**H**). Túnica muscular: camada circular (**I**), camada longitudinal (**J**). Túnica serosa (**K**). Túnica adventícia (**L**).

Túnica mucosa

A túnica adjacente ao lúmen é a **túnica mucosa**. A túnica mucosa é também conhecida como membrana mucosa ou simplesmente mucosa. A mucosa reveste todos os órgãos que se comunicam com a parte externa do corpo e é protegida por uma camada de **muco**, um material viscoso que contém células epiteliais refugadas e leucócitos, além de **mucina**, um produto de glândulas especializadas. Estruturas associadas com a (ou localizadas no interior da) cavidade oral, como lábios, bochechas e língua, possuem uma mucosa, embora não sejam órgãos tubulares típicos. A mucosa se compõe de três camadas ou lâminas: um epitélio, uma lâmina própria e uma lâmina muscular.

O **epitélio** mucoso está constantemente presente, podendo ser constituído de qualquer dos tipos de epitélios de superfície, dependendo da função do órgão específico. O epitélio repousa numa membrana basal.

A **lâmina própria** é uma camada de tecido conjuntivo localizada imediatamente abaixo do epitélio. Na maioria dos órgãos, trata-se de um tecido conjuntivo frouxo que contém fibras finas de colágeno, fibras elásticas e fibras reticulares, bem como todas as células típicas do tecido conjuntivo frouxo (ver Capítulo 3). A lâmina própria também é classificada como tecido linfático difuso por conter linfócitos T e B imunocompetentes. Os linfócitos iniciam a resposta imunológica contra agentes lesivos que penetraram no epitélio. Vasos sanguíneos essenciais para a nutrição do epitélio, juntamente com capilares linfáticos e nervos, também estão presentes na lâmina própria. Em alguns órgãos, a lâmina própria contém glândulas que são conhecidas como **glândulas mucosas**, por estarem confinadas à mucosa.

A **lâmina muscular** tem presença inconstante. Ela é constituída de uma a três camadas de músculo liso. A lâmina muscular permite o movimento independente da mucosa possivelmente para facilitar o movimento do conteúdo luminal ou para ajudar na secreção das glândulas mucosas.

Tela submucosa

A **tela submucosa**, ou simplesmente **submucosa**, é uma camada de tecido conjuntivo que pode conter glândulas (**glândulas submucosas**). Na maioria dos órgãos, o tecido conjuntivo da submucosa é mais denso do que aquele na lâmina própria. Também estão presentes vasos sanguíneos, vasos linfáticos e o **plexo submucoso** (de Meissner), um plexo nervoso ganglionar do sistema nervoso autônomo. Em órgãos sem lâmina muscular, a lâmina própria e a submucosa se fundem sem que haja uma linha nítida de demarcação, formando uma **própria-submucosa**.

Túnica muscular

A **túnica muscular** é o revestimento do músculo liso ou do músculo esquelético responsável pela mobilização do material ingerido através do trato e pela mistura do alimento ingerido com secreções glandulares. Em geral, estão presentes duas camadas musculares na túnica muscular dos órgãos tubulares do sistema digestivo. As fibras musculares da camada interna estão orientadas circularmente ou num padrão firmemente enovelado, enquanto as fibras musculares da camada externa estão arranjadas

em sentido longitudinal ou num padrão frouxamente enovelado. Entre essas duas camadas, há um plexo nervoso ganglionar do sistema nervoso autônomo, o **plexo mientérico** (de Auerbach).

Túnica serosa/adventícia

A túnica mais externa pode ser uma túnica serosa ou uma túnica adventícia. A **túnica serosa** (serosa, ou membrana serosa) é composta por uma camada de tecido conjuntivo com revestimento de mesotélio. Os órgãos que limitam as cavidades pleural, pericárdica e peritonial são revestidos por uma serosa. Em cada um desses locais, a serosa recebe um nome especial: pleura, epicárdio e peritônio, respectivamente. Todos os órgãos que não margeiam essas cavidades, como a parte cervical do esôfago, não possuem mesotélio. Esses órgãos exibem uma camada de tecido conjuntivo, chamada **túnica adventícia**, ou simplesmente **adventícia**, que se funde com a fáscia circunjacente (Fig. 10.1).

CAVIDADE ORAL

Lábios

A junção entre o tegumento e o sistema digestivo ocorre nos lábios, que estão cobertos em seu exterior por pele e no lado interno por uma mucosa. Perto da **junção mucocutânea**, a pele não possui folículos pilosos e a epiderme é mais espessa, com uma interdigitação mais elaborada com o tecido conjuntivo subjacente (Fig. 10.2). A mucosa dos lábios é revestida por epitélio escamoso estratificado que é queratinizado em ruminantes e cavalos, mas não queratinizado em carnívoros e porcos. A lâmina própria e a submucosa se fundem sem que exista uma linha nítida de demarcação. Agregados de glândulas salivares menores, serosas ou seromucosas, conhecidas como **glândulas labiais**, estão distribuídas por toda a própria-submucosa. A túnica muscular consiste em fibras de músculo esquelético do músculo orbital da boca.

Bochechas

As bochechas, como os lábios, compõem-se de um revestimento externo de pele, uma camada muscular intermediária

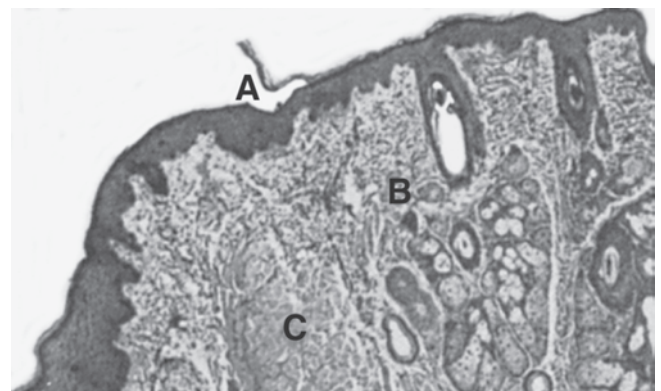


FIGURA 10.2 Lábio (gato). Junção de epitélio escamoso estratificado queratinizado da pele e mucosa (A); junção da derme e lâmina própria do lábio (B); músculo (esquelético) orbital da boca no lábio (C). Hematoxilina e eosina (× 45).

(o músculo bucinador) e uma mucosa interna revestida por epitélio escamoso estratificado que pode ou não ser queratinizado, dependendo da área ou espécie em particular. Nos ruminantes, a mucosa está guarnecida com **papilas bucais** cônicas, macroscópicas e orientadas caudalmente que facilitam a apreensão e mastigação do alimento (Fig. 10.3). As **glândulas bucais** são pequenas glândulas salivares localizadas na própria-submucosa e entre os feixes de músculo esquelético da bochecha; algumas unidades secretórias se estendem pela derme. As glândulas são do tipo tubuloacinar composto, podendo ser serosas, mucosas ou seromucosas, dependendo da localização e da espécie.

Palato duro

Os ossos do palato duro são revestidos por uma mucosa que apresenta uma série de cristas transversais chamadas **rugae**. A mucosa é revestida por um epitélio escamoso estratificado queratinizado, que é particularmente espesso em ruminantes (Fig. 10.4). A lâmina própria exibe uma camada papilar bem desenvolvida que

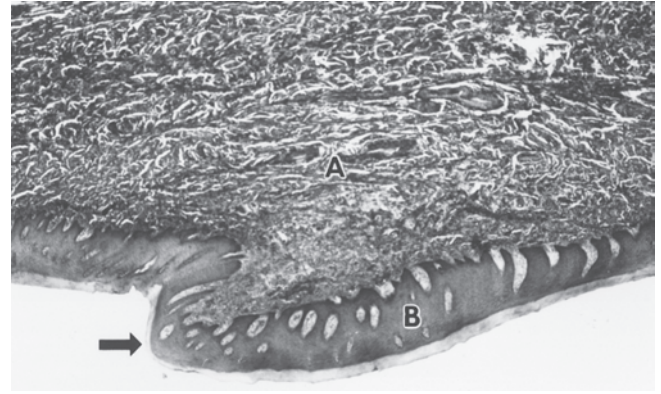


FIGURA 10.4 Mucosa do palato duro (grande ruminante). Própria-submucosa (A); epitélio escamoso estratificado queratinizado (B); superfície caudal de ruga (seta). Hematxilina e eosina (× 22).

se funde com a submucosa, sem uma lâmina muscular interviniente, formando uma própria-submucosa. Esta é composta por uma densa rede de fibras colágenas e reticulares e se funde com o periosteado adjacente. Uma densa rede de capilares e veias, especialmente bem desenvolvida em cavalos, permeia a própria-submucosa. Glândulas salivares menores (mucosas e submucosas) tubuloacinares ramificadas (i. e., **glândulas palatinas**) estão localizadas na parte caudal do palato duro em todos os mamíferos domésticos, exceto porcos. A parte rostral da mucosa do palato duro é em particular espessa em ruminantes, formando o **púlvino dental** (*pulvinus dentalis*). O coxim dental consiste em um epitélio escamoso estratificado intensamente queratinizado suprajacente a uma camada espessa de tecido conjuntivo denso irregular (Fig. 10.5). Os dentes incisivos inferiores fazem pressão contra o coxim, possibilitando firme apreensão da forragem durante o pastejo.



FIGURA 10.3 Bochecha (grande ruminante). Papila bucal cônica revestida com epitélio escamoso estratificado queratinizado (A); lâmina própria (B); músculo esquelético (C); glândulas bucais (D). Hematxilina e eosina (× 12).

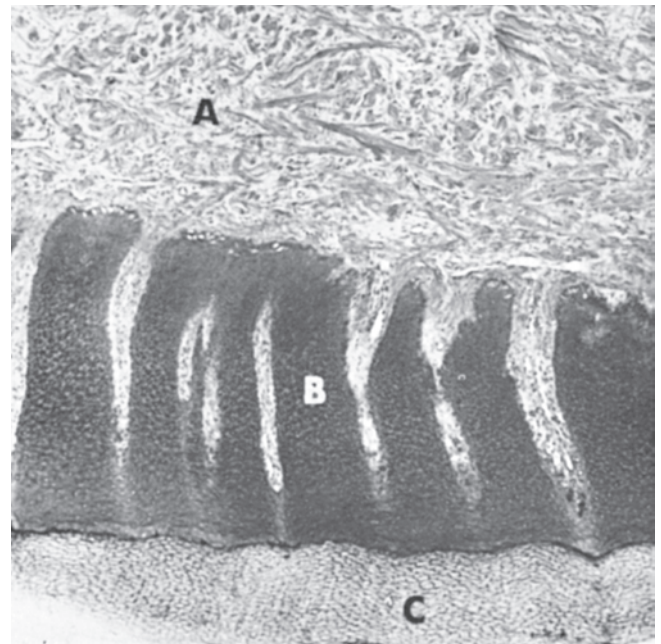


FIGURA 10.5 Coxim dental (ovino). Própria-submucosa (A) com papilas interdigitadas com epitélio escamoso estratificado (B); estrato córneo (C) Tricromo (× 48).

Palato mole

O palato mole consiste em um centro (i. e., núcleo) de fibras de músculo esquelético com uma mucosa que reveste ambas as superfícies. A superfície orofaríngea (ventral) é revestida por um epitélio escamoso estratificado. A superfície nasofaríngea (dorsal) é revestida caudalmente por um epitélio escamoso estratificado e rostralmente por um epitélio colunar pseudoestratificado ciliado. Entre os dois tipos de epitélio, há uma estreita zona de transição, consistindo de epitélio de transição. A própria-submucosa contém **glândulas palatinas** mucosas e seromucosas tubulares ramificadas. Tecido linfático ocorre na mucosa das superfícies orofaríngea e nasofaríngea; em porcos e cavalos, está presente uma **tonsila** macroscopicamente visível na superfície orofaríngea. Fibras de músculo esquelético orientadas longitudinalmente (o músculo palatino) e tecido conjuntivo estão localizados entre as duas membranas mucosas.

Língua

A língua é um órgão muscular coberto por uma mucosa. Ela é importante na preensão, mastigação e deglutição do alimento.

O epitélio que reveste a língua é do tipo escamoso estratificado, queratinizado no dorso e não queratinizado e delgado na superfície ventral. O dorso contém numerosas **papilas linguais** macroscópicas. Essas papilas diferem um pouco na forma, são denominadas de acordo com suas características morfológicas e têm função mecânica ou gustativa. As papilas filiformes, cônicas e lenticulares são puramente mecânicas; facilitam o movimento do material ingerido no interior da cavidade oral. As papilas fungiformes, valadas e foliadas são gustativas; ou seja, contêm as papilas gustativas, que são responsáveis pela percepção do sentido do paladar.

As **papilas filiformes** constituem o tipo mais numeroso. São estruturas esguias e filiformes que se projetam acima da superfície de língua, revestidas por epitélio escamoso estratificado queratinizado com um estrato córneo espesso. Essas papilas mantidas por um núcleo de tecido conjuntivo altamente vascularizado. As papilas filiformes equinas são constituídas por filamentos queratinizados muito finos que se projetam acima da superfície (Fig. 10.6). O núcleo de tecido conjuntivo termina na base do filamento. Em ruminantes, um cone queratinizado se projeta acima da superfície, e o núcleo de tecido conjuntivo exibe várias papilas secundárias. Os gatos possuem grandes papilas com duas saliências de tamanho desigual (Fig. 10.7). A saliência caudal é especialmente maior, dando origem a uma espinha queratinizada orientada caudalmente, apoiada por uma papila rostral mais arredondada com um estrato córneo mais delgado. As papilas filiformes de cães podem ter dois ou mais ápices; o ápice caudal é maior e possui um estrato córneo mais espesso que o outro ou outros ápices (Fig. 10.8).

As **papilas cônicas** ocorrem na raiz da língua em cães, gatos e porcos, e no *torus linguae* (toro lingual) de ruminantes (ver seção Estruturas especiais da língua, mais adiante). Essas papilas são maiores que as filiformes; em geral, não são intensamente queratinizadas. As papilas cônicas contêm papilas primárias e secundárias de tecido conjuntivo. Em porcos, é mais correto denominar as papilas cônicas como **papilas tonsilares**, porque contêm um centro (núcleo) de tecido linfático e, portanto, constituem coletivamente a **tonsila lingual**.

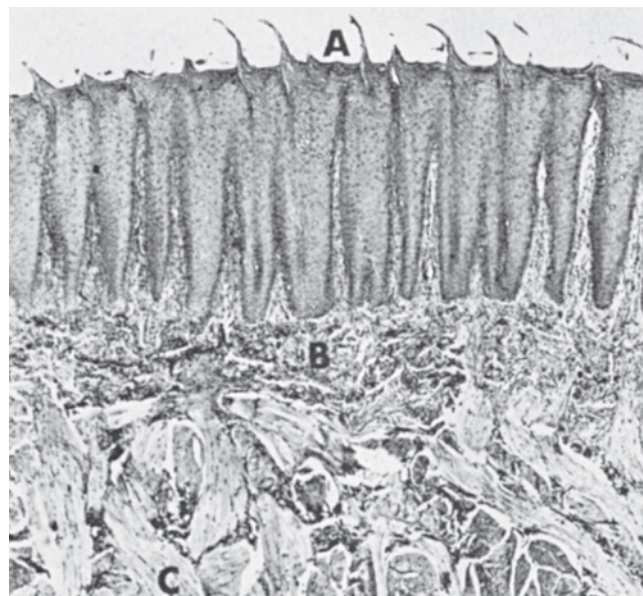


FIGURA 10.6 Língua (cavalo). Papilas filiformes são filamentos queratinizados que se estendem desde a superfície do epitélio escamoso estratificado até o dorso da língua (A); própria-submucosa (B); músculo esquelético (C). Hematoxilina e eosina ($\times 26$).

Papilas lenticulares são projeções achatadas em forma de lente, localizadas no toro lingual de ruminantes. Essas estruturas são revestidas por epitélio escamoso estratificado queratinizado, e possuem um centro de tecido conjuntivo denso irregular.

As **papilas fungiformes** estão espalhadas entre as papilas filiformes e apresentam uma superfície superior em forma de domo em cavalos e porcos (Fig. 10.9). A forma é sugestiva de um cogumelo; daí o nome fungiforme. As papilas são revestidas por um epitélio escamoso estratificado não queratinizado que contém uma ou mais papilas gustativas na superfície superior. As papilas gustativas são esparsas nas línguas de cavalos e bovinos, mais numerosas em ovinos e suínos e abundantes em carnívoros e caprinos. O centro de tecido conjuntivo é rico em vasos sanguíneos e nervos.

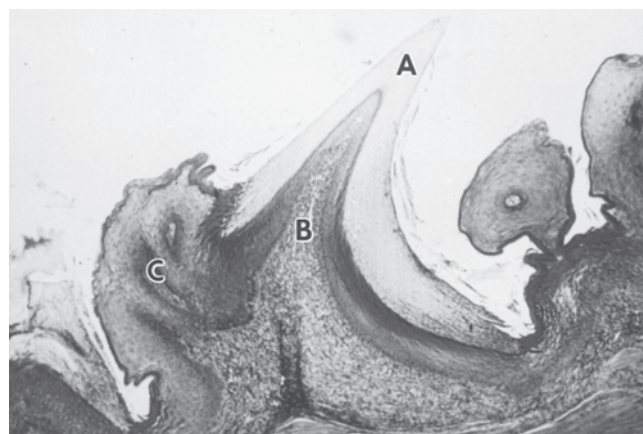


FIGURA 10.7 Língua (gato). Papila filiforme com uma espinha queratinizada direcionada em sentido caudal, com origem na saliência caudal (A); lâmina própria (B); papila rostral de apoio (C). Hematoxilina e eosina ($\times 35$).

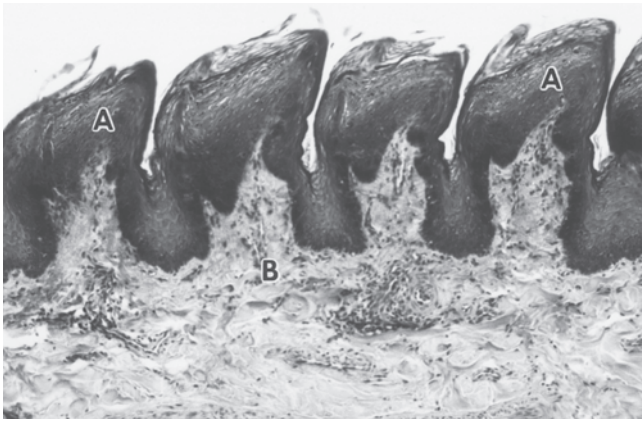


FIGURA 10.8 Língua (cão). Papilas filiformes com ápices direcionados em sentido caudal (A); lâmina própria (B). Hematoxilina e eosina ($\times 75$).

Papilas valadas estão localizadas no dorso da língua, numa posição imediatamente rostral à raiz. São estruturas grandes e achatadas, completamente circundadas por um sulco revestido de epitélio (Fig. 10.10). As papilas valadas se estendem apenas ligeiramente (ou não se estendem) acima da superfície da língua e são revestidas por um epitélio escamoso estratificado. O epitélio no lado papilar do sulco contém muitas papilas gustativas. Grupos de **glândulas gustativas** serosas estão localizados profundamente ao sulco, possuindo dutos que se abrem no sulco em diversos níveis (Fig. 10.10). Glândulas mucosas também podem ser observadas por baixo das papilas, mas seus produtos secretórios são esvaziados diretamente na superfície lingual. O centro de tecido conjuntivo é rico em vasos sanguíneos e nervos. O número de papilas valadas varia dependendo da espécie; tipicamente, cavalos e porcos têm um par, carnívoros possuem quatro a seis pares e ruminantes têm 8 a 24 pares.

Papilas foliadas são pregas paralelas da mucosa lingual localizadas na margem da língua, numa posição imediatamente rostral ao arco palatoglosso. Papilas gustativas estão localizadas no epitélio, nos lados das pregas. As pregas estão separadas por sulcos gustativos (Figs. 10.11 e 10.12). Profundamente aos sulcos se situam as glândulas gustativas serosas, cujos dutos esvaziam nos sulcos. Papilas foliadas estão ausentes em ruminantes; são rudimentares e não possuem papilas gustativas em gatos.



FIGURA 10.9 Língua (porco). Papila fungiforme (A) com papilas gustativas (setas). Hematoxilina e eosina ($\times 75$).

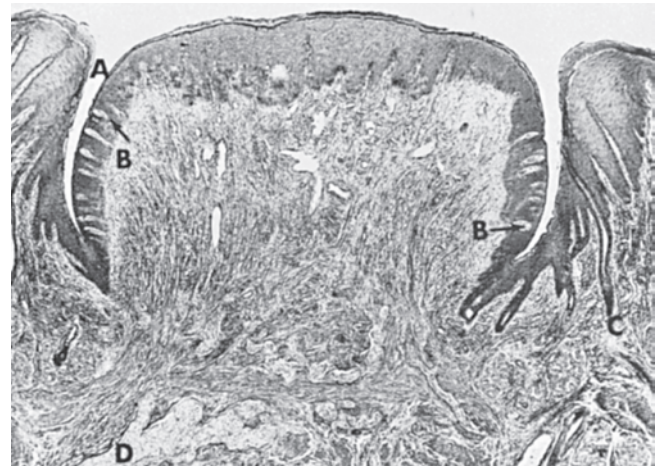


FIGURA 10.10 Língua (grande ruminante). Secção vertical de uma papila valada com um sulco circunjacente (A); papilas gustativas no epitélio (B); um duto de glândula gustativa se abrindo para o sulco (C); glândula gustativa (D). Hematoxilina e eosina ($\times 30$). (De Stinson AW, Brown EM. *Veterinary histology slide sets*. East Lansing, MI: Michigan State University, Instructional Media Center, 1970.)

Papilas gustativas são grupos elipsoides de células epiteliais especializadas incrustadas no epitélio escamoso estratificado das papilas fungiformes, valadas e foliadas da língua (Fig. 10.12). Também ocorrem amplamente dispersas no palato mole, na epiglote ou em outras áreas da cavidade oral e faringe. O botão gustativo consiste em um aglomerado de células epiteliais fusiformes que se estendem desde a membrana basal até uma pequena abertura, o **poro gustativo**, na superfície epitelial (Fig. 10.12). Na maioria das espécies de mamíferos, foram identificados três tipos celulares. Essas células são conhecidas como células do tipo I, tipo II e tipo III. As células dos tipos I e II possuem microvilosidades apicais que se projetam para o interior do poro gustativo;



FIGURA 10.11 Língua (coelho). Papilas foliadas com papilas gustativas conspícuas (A). Hematoxilina e eosina ($\times 110$).

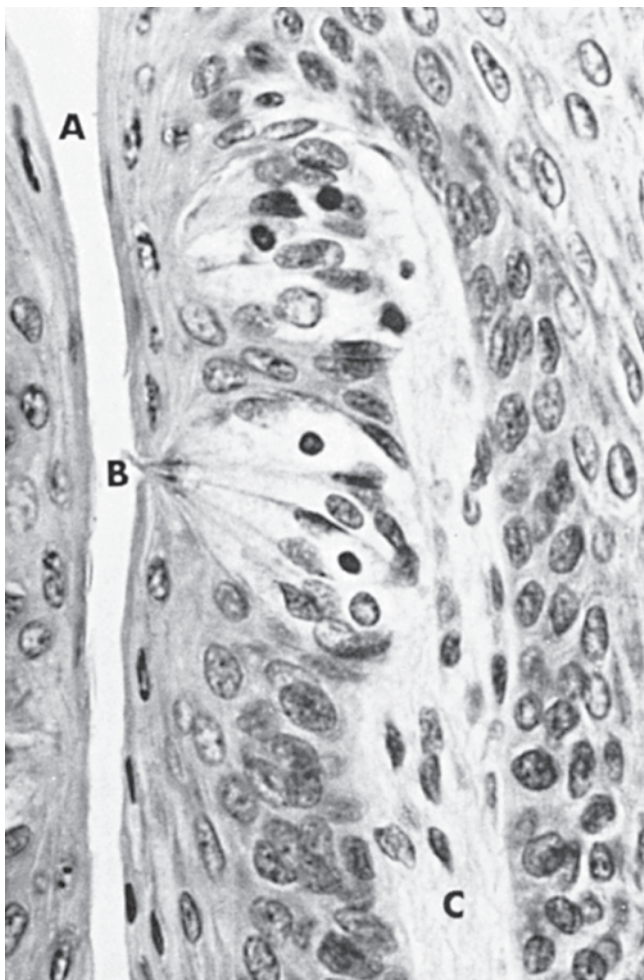


FIGURA 10.12 Papilas gustativas (coelho). Sulco gustativo (A); poro gustativo (B); fibras nervosas não mielinizadas (C). Hematoxilina e eosina ($\times 615$).

as células do tipo III possuem um ápice em forma de baqueta que também se projeta para o poro gustativo. A célula do tipo III se caracteriza por aglomerados de vesículas citoplasmáticas, assemelhando-se a com vesículas sinápticas, adjacentes a fibras nervosas aferentes não mielinizadas intraepiteliais. Portanto, a célula do tipo III é considerada como a **célula quimioceptora (gustativa)**, enquanto as células dos tipos I e II são consideradas como tendo papel de **sustentação**. O período de vida médio das células é de aproximadamente 10 dias. Novas células são recrutadas pela divisão mitótica na região perigemal (ao latim *gemma*, que significa “botão”, “broto”).

Os músculos linguais próprios (i. e., intrínsecos) consistem em feixes de músculo esquelético em arranjo longitudinal, transversal e perpendicular (Fig. 10.6). Por causa dos variados arranjos dessas fibras musculares, a língua é um órgão de grande mobilidade, facilitando o movimento do alimento para dentro da cavidade oral e em seu interior.

A superfície ventral da língua é revestida por epitélio escamoso estratificado não queratinizado. A mucosa contém grande quantidade de capilares, anastomoses arteriovenosas e ramos da artéria/veia linguais. Esses vasos participam na termorregulação.

Espalhados entre as fibras musculares e na própria-submucosa da língua, encontram-se aglomerados de glândulas seromucosas pequenas, que são coletivamente denominadas **glândulas linguais**.

Estruturas especiais da língua

Nos carnívoros, a **lissa lingual** é uma estrutura em forma de cordão envolta numa cápsula de tecido conjuntivo denso, estendendo-se longitudinalmente, na linha média, nas proximidades da superfície ventral do ápice da língua. Em cães, a lissa está cheia de tecido adiposo branco, músculo esquelético, vasos sanguíneos e nervos, mas em gatos essa estrutura contém principalmente tecido adiposo branco (Fig. 10.13). A língua de porcos contém uma estrutura similar. Na língua do cavalo, há um cordão fibroelástico na parte dorsal média que contém cartilagem hialina, músculo esquelético e tecido adiposo branco. Nesse animal, a estrutura recebe a denominação de **cartilagem dorsal da língua**.

A língua dos ruminantes exibe uma grande saliência, o **torus linguae** (toro lingual), que reveste a parte caudal do dorso do órgão

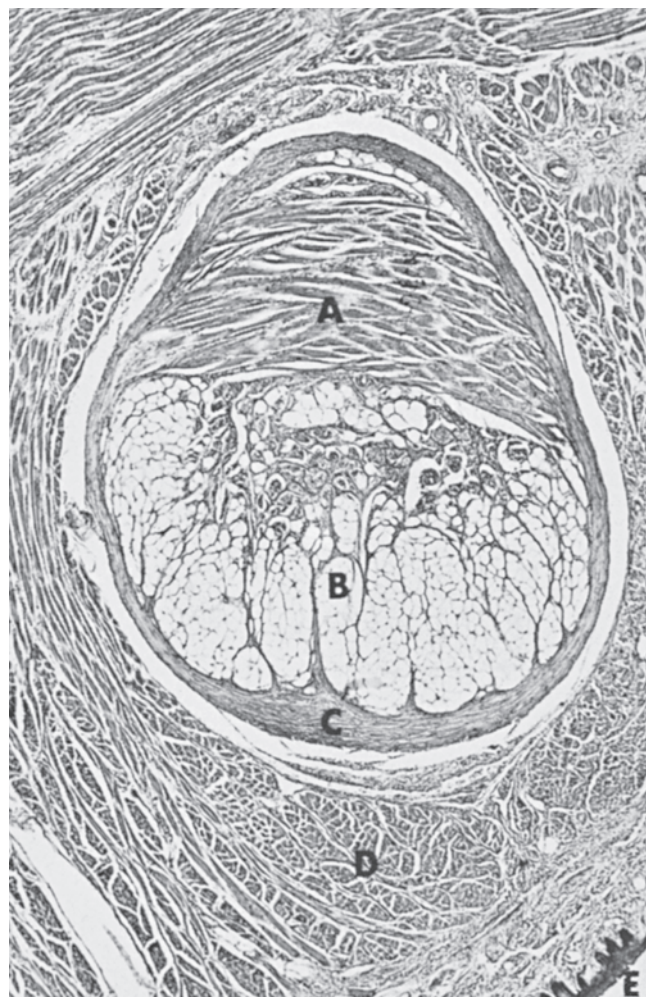


FIGURA 10.13 Lissa (cão). Músculo esquelético (A); tecido adiposo branco (B); cápsula de tecido conjuntivo denso irregular (C); músculos intrínsecos da língua (D); superfície ventral da língua (E). Hematoxilina e eosina ($\times 28$).

e se caracteriza por uma mucosa espessada. Papilas de tecido conjuntivo se estendem quase até a superfície do epitélio, que é mais espesso do que em outras regiões da língua. Papilas lenticulares e papilas cônicas estão disseminadas sobre a superfície dessa área.

Dentes

Os dentes são estruturas altamente mineralizadas, presentes na cavidade oral e que, em mamíferos domésticos, têm as funções de busca, corte e trituração do alimento, além de servirem como armas de ataque e defesa. O dente é formado por uma parte externa altamente mineralizada circundando a **cavidade pulpar**, que contém a **polpa dental**, um centro (núcleo) de tecido conjuntivo, vasos sanguíneos, vasos linfáticos e nervos (Fig. 10.14).

Dentes braquiodontes e hipsodontes

Ocorrem dois tipos de dentes nos mamíferos domésticos: **braquiodontes** e **hipsodontes**. Esses dentes diferem em suas velocidades de crescimento e no arranjo das camadas de tecido mineralizado.

Dentes braquiodontes são curtos e param de crescer depois de completar sua erupção (Fig. 10.14). Esses dentes possuem uma **coroa** (a parte do dente acima da gengiva), um **colo** (a região com contração imediatamente abaixo da linha gengival) e uma ou mais **raízes** incrustadas numa cavidade óssea chamada

alvéolo. Os dentes braquiodontes são aqueles pertencentes aos carnívoros (e também aos seres humanos), os dentes incisivos dos ruminantes e os dentes dos porcos, exceto o dente canino.

Os **dentes hipsodontes** são muito mais longos que os dentes braquiodontes e continuam seu crescimento por boa parte ou mesmo por toda a vida adulta do animal (Fig. 10.15). Esses dentes não possuem coroa e nem colo; mas, em vez disso, possuem um **corpo** alongado; em algumas espécies, as raízes e o colo se formam apenas depois de passado certo tempo. As presas do varão crescem por toda a vida do animal e jamais formam raízes. São dentes hipsodontes: todos os dos cavalos, os dentes bucinadores dos ruminantes, e os dentes caninos de porcos.

Estrutura

Os tecidos mineralizados dos dentes são esmalte, dentina e cemento. Cada um desses tecidos tem origem distinta e difere tanto morfológicamente como em grau de mineralização.

O **esmalte** reveste a superfície externa da coroa de dentes braquiodontes, situando-se por baixo de uma camada de cemento nos dentes hipsodontes. Essa é a substância mais dura do corpo, composta por 99% de mineral (**hidroxiapatita**) e 1% de matriz orgânica por peso. Histologicamente, o esmalte é composto por bastonetes finos e longos, os **prismas do esmalte**, mantidos unidos pelo **esmalte intraprismático**. Feixes paralelos de bastonetes avançam por um curso ondulado ou oblíquo desde a parte interna até a superfície externa da camada de esmalte (Fig. 10.16). Linhas curvas (**linhas incrementais**) surgem nos locais onde esses feixes mudam de direção. O esmalte é produzido por

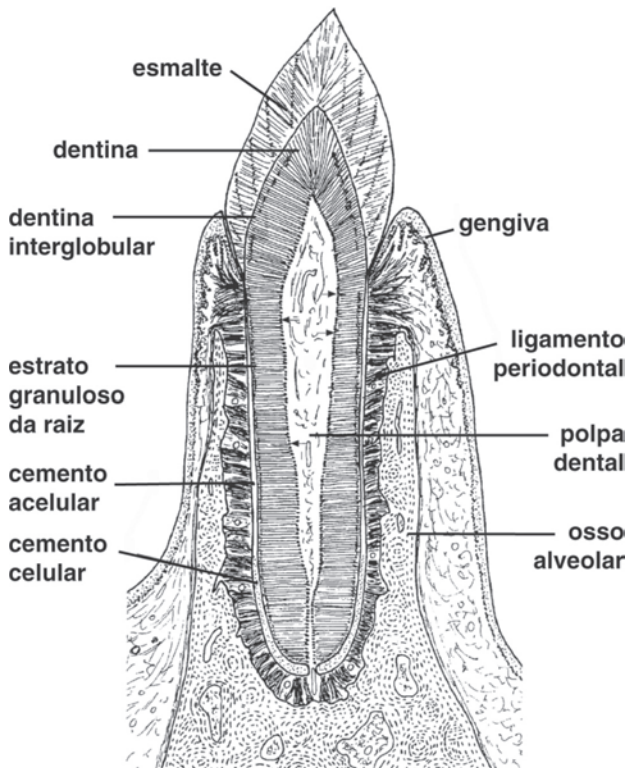


FIGURA 10.14 Ilustração esquemática de uma secção longitudinal através de um dente braquiodonte *in situ*. A polpa dental ocupa a cavidade pulpar do dente. A localização dos odontoblastos, na periferia da polpa dental, está indicada por setas. (De Dellmann HD. *Veterinary Histology: An Outline Text—Atlas*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1971.)

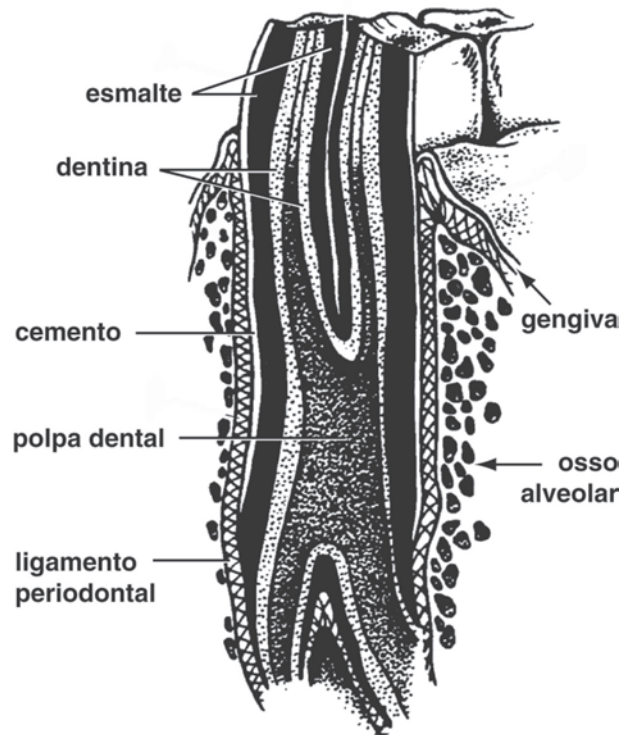


FIGURA 10.15 Ilustração esquemática de uma secção longitudinal através de um dente hipsodonte *in situ*.

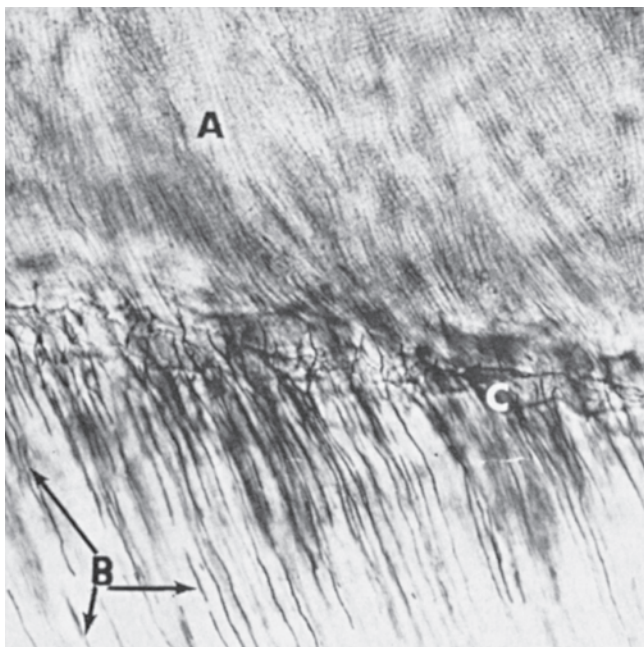


FIGURA 10.16 Dente desgastado (humano). Junção de esmalte (A) e dentina (B) com os processos odontoblásticos penetrando nos túbulos dentinais; dentina interglobular (C). Material não corado (x 235).

ameloblastos, que se diferenciam a partir do epitélio interno do esmalte, no órgão do esmalte (ver seção Desenvolvimento, um pouco adiante). Os ameloblastos desaparecem do dente braquiodonte completamente desenvolvido, mas uma pequena população de células colunares permanece na base do dente hipsodonte, para que a produção do esmalte tenha continuidade.

O **cimento** se parece com o osso em todas as suas características estruturais. O **cimento acelular** se compõe de lamelas orientadas paralelamente à superfície do dente (Fig. 10.17). O **cimento celular** possui **cementócitos**, que ocupam lacunas e canalículos parecidos com os do osso. Feixes de fibras de colágeno, chamadas **fibras cimentoalveolares (de Sharpey)**, estendem-se desde o osso alveolar até o cimento dental (Fig. 10.17). De forma coletiva, essas fibras formam o **ligamento periodontal**, que fixa firmemente o dente ao alvéolo. **Cementoblastos** na junção do cimento e ligamento periodontal produzem a matriz fibrosa do cimento que, mais tarde, mineralizam o cimento mediante a deposição de cristais de hidroxiapatita na matriz. Tão logo os cementoblastos tenham sido circundados pela matriz, passam a ser conhecidos como **cementócitos**. As raízes de dentes braquiodontes são revestidas por uma camada de cimento que pode ultrapassar ligeiramente o esmalte no colo. O cimento reveste a superfície externa dos dentes hipsodontes dos equinos e ruminantes tanto abaixo como acima da gengiva. Essa cobertura tem início imediatamente acima da área na base do dente, onde os ameloblastos produzem esmalte. O cimento equino possui cementócitos por toda a sua extensão, e não possui o equivalente do cimento acelular dos braquiodontes. O cimento equino também é singular por ser vascularizado e enervado.

Dentina é um tecido altamente mineralizado que constitui a maior parte do dente. Esse tecido fica por baixo do esmalte da coroa e do cimento da raiz em dentes braquiodontes, e também fi-

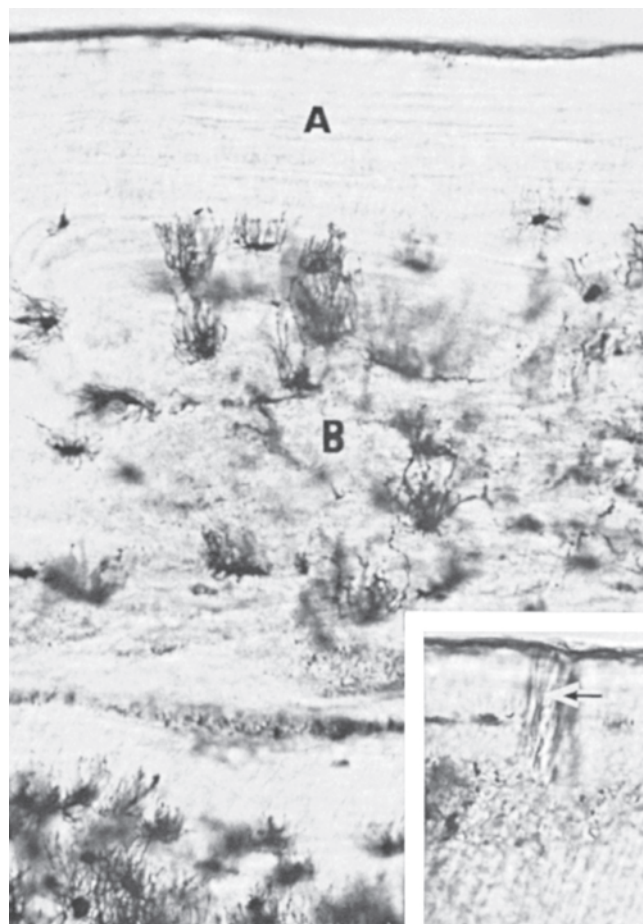


FIGURA 10.17 Dente desgastado (humano). Lamelas de cimento acelular (A) orientadas paralelamente à superfície da raiz. Cimento celular com cementócitos (B) (x 185). Detalhe: fibras cimentoalveolares (de Sharpey; setas) mergulhadas no cimento. Material não corado (x 185).

ca por baixo do esmalte do corpo em dentes hipsodontes. A dentina também forma a parede da **cavidade pulpar**. Ela consiste em uma matriz de material orgânico, basicamente fibras de colágeno organizadas de modo aleatório e glicoproteínas, sobre as quais são depositados minerais – que incluem principalmente hidroxiapatita com algum carbonato, magnésio e fluoreto. A composição é de cerca de 70% mineral e 30% matéria orgânica. A dentina é produzida por uma camada colunar de células, chamadas **odontoblastos**, que estão localizados junto à superfície interior da dentina, na camada externa da polpa dental. **Processos odontoblásticos** se situam em canais anastomosantes paralelos, os **túbulos dentinais**, que se estendem desde o interior até a superfície externa da dentina. A **dentina peritubular** circunda os processos odontoblásticos e é mineralizada de maneira mais intensa do que a **dentina intertubular**, que constitui o restante da dentina. Matéria orgânica não mineralizada, chamada **pré-dentina**, situa-se entre o ápice do corpo celular ou dos odontoblastos e a dentina mineralizada. A **dentina interglobular** se compõe de pequenas áreas não mineralizadas ou mineralizadas de forma incompleta no interior da dentina em sua periferia, numa localização imediatamente adjacente ao esmalte ou cimento. Essas áreas são mais numerosas na

raiz do dente, formando o estrato granuloso da raiz dental na junção dentinocemental (Fig. 10.18). Os odontoblastos continuam a produzir dentina durante toda a vida do dente, embora numa velocidade mais lenta após a erupção do dente.

Ao contrário do que ocorre nos dentes braquiodontes, o cimento e as camadas de esmalte dos dentes hipsodontes invaginam para o interior da dentina. As invaginações que se estendem a partir da superfície oclusal e que avançam ao longo do dente são conhecidas como **infundíbulos**, enquanto invaginações semelhantes ao longo dos lados do dente formam **pregas de esmalte**. Essas invaginações são comuns nos dentes bucinadores (pré-molares e molares) de cavalos e ruminantes. Tendo em vista que o esmalte é o mais duro dos tecidos mineralizados, ele é extremamente resistente ao desgaste se projete acima da superfície oclusal na forma de **cristas de esmalte** cortantes; dentina e cimento são menos resistentes e seu desgaste é mais rápido. O desgaste desigual dos tecidos mineralizados cria uma superfície corrugada, que é altamente efetiva para a moagem dos alimentos.

A **polpa dental** ocupa a cavidade pulpar do dente. Essa parte é composta por fibras e células de tecido conjuntivo, substância fundamental amorfa, numerosos vasos sanguíneos e linfáticos e nervos. Quanto à textura, a polpa dental se parece com tecido conjuntivo embrionário, em que delicadas fibras de colágeno avançam

através da superfície fundamental amorfa. A parte mais periférica da polpa é a camada de odontoblastos, dos quais se estendem processos odontoblásticos até os túbulos dentinais. Processos basais provenientes dos odontoblastos se estendem pela substância fundamental amorfa ou se unem a processos similares provenientes de células vizinhas. Considerando que a dentina é continuamente depositada no lado interno do dente, à medida que o animal envelhece o tamanho da cavidade pulpar diminui de forma gradual.

Desenvolvimento

No embrião, uma invaginação do ectoderma oral no mesênquima subjacente forma a **lâmina dental** (Fig. 10.19), um folheto arciforme contínuo de células epiteliais que se estendem ao longo do futuro local da gengiva tanto no maxilar superior como no inferior. Espessamentos isolados surgem no lado labial da lâ-

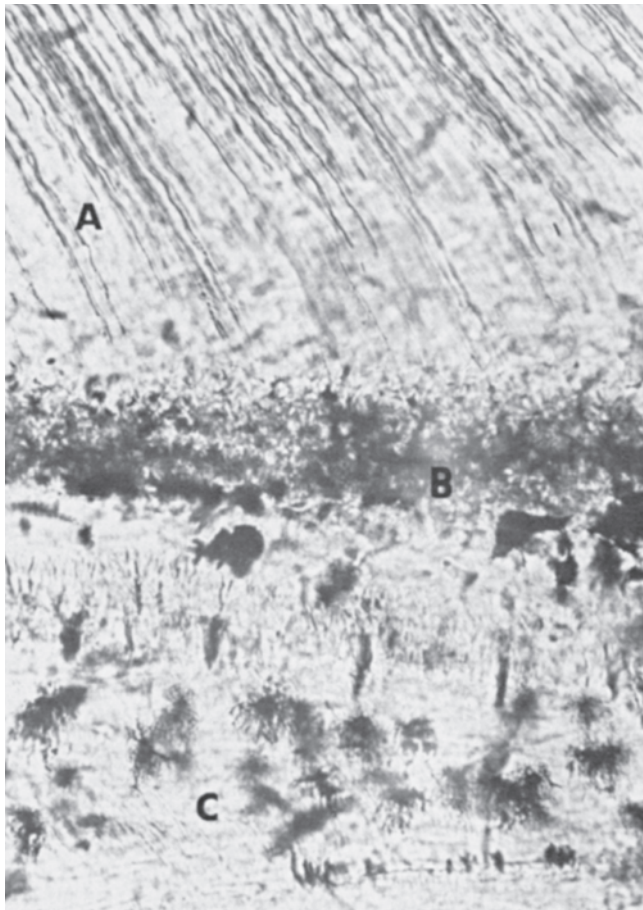


FIGURA 10.18 Dente desgastado (humano). Junção dentinocemental. Dentina (A) contendo túbulos dentinais (as linhas escuras); estrato granuloso da raiz (B); cimento (C) com lacunas. Material não corado (× 185).

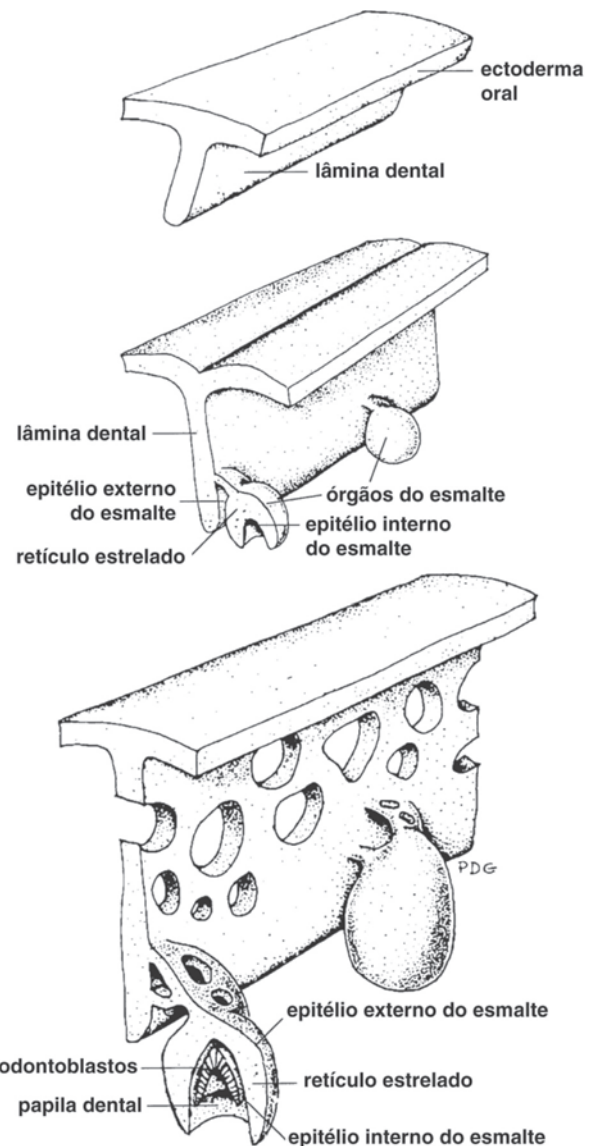


FIGURA 10.19 Estágios no desenvolvimento do dente. A lâmina dental sofre degeneração (orifícios) ao longo do processo de maturação dos dentes.

mina dental, onde irão se desenvolver os dentes decíduos e permanentes. Esses espessamentos são os primórdios do **órgão do esmalte**, que termina dando origem ao esmalte. À medida que o órgão do esmalte vai se desenvolvendo, assume a aparência de um cálice invertido, preso à lâmina dental por uma haste fina (Figs. 10.19 e 10.20). As células epiteliais que revestem o interior do cálice formam o **epitélio interno do esmalte**, e as células que revestem o exterior formam o **epitélio externo do esmalte**. As células epiteliais entre essas duas camadas assumem uma forma estrelada e ficam com o aspecto de tecido conjuntivo; assim é formado o **retículo estrelado** do órgão do esmalte. O mesênquima (derivado do ectoderma da crista neural), envolto pela “taça” do órgão do esmalte, condensa-se para formar a **papila dental**, a futura polpa dental. O contorno interno da “taça” é uma réplica da forma da coroa dental a ser criada (Fig. 10.21).

Com o crescimento do órgão do esmalte, as células do epitélio interno do esmalte assumem uma nítida forma colunar e se transformam em ameloblastos, que, mais tarde, irão produzir o esmalte. As células mesenquimais (derivadas da crista neural) da papila dental imediatamente adjacentes aos ameloblastos se diferenciam em odontoblastos, que produzem dentina. Esta é depositada na

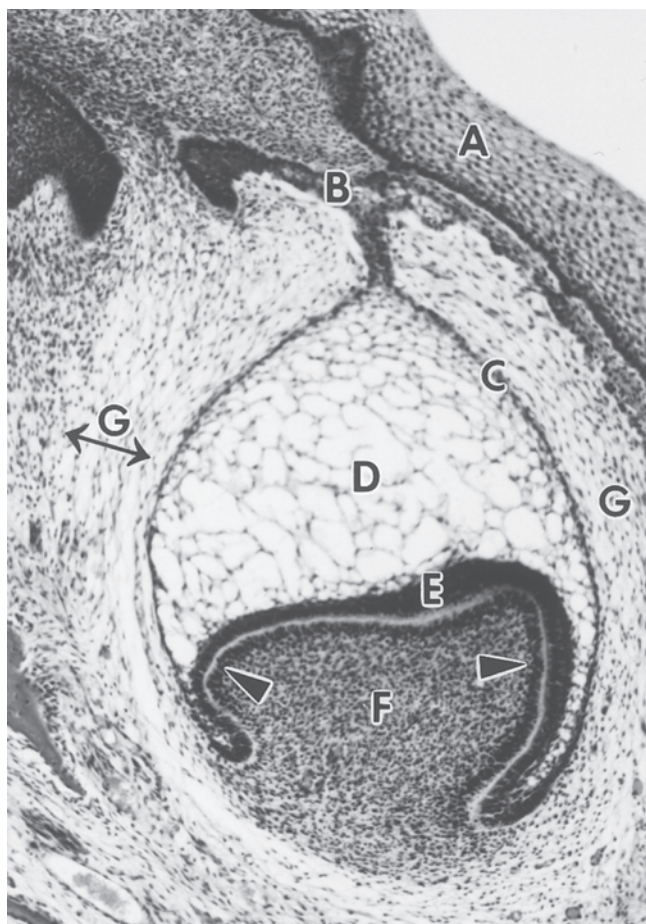


FIGURA 10.20 Dente em desenvolvimento (cão). Ectoderma oral (A); lâmina dental (B); epitélio externo do esmalte, órgão do esmalte (C); retículo estrelado do órgão do esmalte (D); epitélio interno do esmalte, órgão do esmalte (E); papila dental (F) com odontoblastos periféricos (pontas de setas); saco dental em desenvolvimento (G). Hematoxilina e eosina (× 85).



FIGURA 10.21 Dente permanente em desenvolvimento (cão). Ameloblastos (A); esmalte (B); dentina (C); odontoblastos (D); polpa dental (E); epitélio externo do esmalte (F) (× 25). (Cortesia de A. Hansen.)

forma de folhetos de material mineralizado em torno dos processos odontoblásticos que estão firmemente fixados à membrana basal do epitélio interno do esmalte. À medida que vai sendo produzida mais dentina, o corpo celular do odontoblasto retrocede na direção da cavidade pulpar em desenvolvimento. Logo depois de ter sido depositada a primeira dentina, os ameloblastos começam a produzir a matriz do esmalte (Figs. 10.21 e 10.22). A deposição da dentina e do esmalte começa no ápice da coroa e tem continuidade ao longo dos lados da coroa até o colo do dente.

A formação da raiz do dente tem início logo antes da erupção. A raiz é formada por um crescimento, para baixo, de um folheto de células originárias do órgão do esmalte na junção dos epitélios interno e externo do esmalte. Esse folheto celular de crescimento para baixo, a **bainha epitelial de Hertwig**, circunda o tecido conjuntivo da papila dental e induz a formação de odontoblastos. A dentina da raiz é produzida por esses odontoblastos.

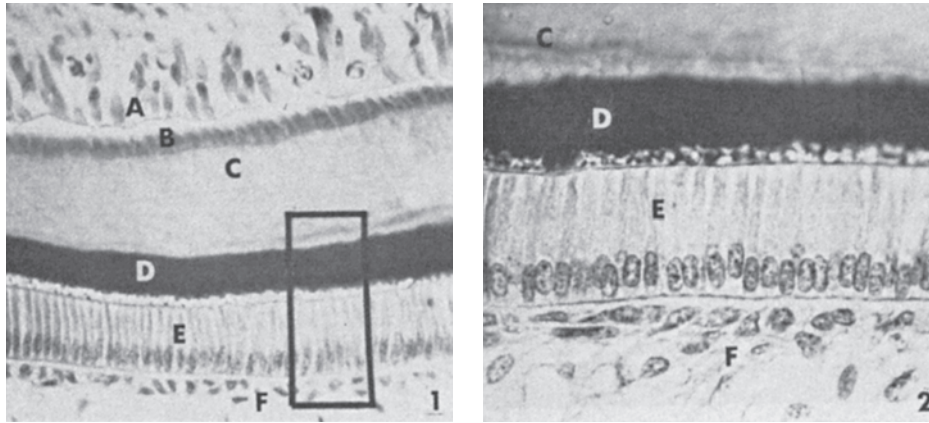


FIGURA 10.22 Dente em desenvolvimento (cão). **1.** Odontoblastos (A); pré-dentina (B); dentina (C); esmalte (D); ameloblastos (E); retículo estrelado (F) ($\times 200$). **2.** Área marcada em **1.** Tricromo ($\times 300$).

O órgão do esmalte inteiro e o dente em desenvolvimento são envoltos pelo **saco dental**, uma camada espessa de tecido conjuntivo que circunda completamente o dente em desenvolvimento (Fig. 10.20). Em dentes braquiodontes, a coroa faz erupção através do saco dental que, em seguida, entra em colapso contra a dentina da raiz. Então, as células do saco dental colabado se diferenciam em cementoblastos, que depositam um revestimento de cimento sobre as raízes. Em dentes hipsodontes, o saco dental entra em colapso antes da erupção do dente; nesse caso, o cimento cobre o dente inteiro.

GLÂNDULAS SALIVARES

Características gerais

As glândulas salivares compreendem uma série de unidades secretórias (epitélio glandular) que se originam do ectoderma oral e crescem no mesoderma subjacente na forma de grandes agregados de glândulas compostas (ver Capítulo 2). As **glândulas salivares maiores** são: parótida, mandibular e sublingual. As **glândulas salivares menores** são denominadas conforme sua localização, por exemplo, labial, lingual, bucal, palatina, molar (gatos) e zigomática (carnívoros).

A saliva é uma mistura de produtos secretórios serosos e mucosos das glândulas salivares. Ela é importante no umedecimento do alimento ingerido e a lubrificação da superfície dos órgãos digestivos superiores, o que melhora o fluxo do material ingerido até o estômago. A saliva dissolve componentes hidrossolúveis do alimento, o que facilita o acesso às papilas gustativas. Consequentemente, de certa forma o sentido do paladar depende da saliva. Em animais domésticos, considera-se que a saliva desempenhe apenas um papel secundário na digestão do alimento, antes que este chegue ao estômago. Contudo, os ruminantes produzem grande volume de saliva, que é fonte importante de líquidos no rúmen.

Glândula salivar parótida

Em mamíferos domésticos, a glândula salivar parótida é predominantemente serosa, embora possam ocorrer ocasionalmente em cães e gatos unidades secretórias de muco isoladas. Em termos estruturais, trata-se de uma glândula acinar composta, formada por

numerosos lóbulos separados por delgados septos de tecido conjuntivo. O lóbulo consiste em ácinos formados por células piramidais com núcleos basais circundados por citoplasma basofílico (Fig. 10.23). O ápice de cada célula é ocupado por grânulos secretórios, conhecidos como **grânulos de zimógeno**, que contêm precursores de enzimas digestivas. Células mioepiteliais estão localizadas entre as células secretórias e a membrana basal.

O estreito lúmen do ácino se abre num **duto intercalado** curto, revestido por epitélio cuboide baixo (ver Fig. 2.18). O duto intercalado se une a um **duto estriado ou salivar** mais calibroso, revestido por epitélio colunar simples que se caracteriza por estriações na parte basal das células (ver Figs. 2.18 e 10.24). Esse aspecto decorre de mitocôndrias orientadas perpendicularmente no interior de numerosos compartimentos citoplasmáticos formados por invaginações profundas da membrana das células basais. Esse arranjo cria uma grande área de superfície da membrana basal que contém bombas iônicas dependentes de energia, localizadas nas proximidades de mitocôndrias (produtoras de energia). Isso facilita o transporte ativo de substâncias entre as células e o tecido subjacente. Os dutos estriados são facilmente identificados como as maiores estruturas no interior do lóbulo e participam no processo secretório. Os dutos estriados se estendem até a borda do lóbulo, onde se unem a **ductos interlobulares** localizados nos septos de tecido conjuntivo entre lóbulos (ver Fig. 2.18).

Os dutos interlobulares são revestidos por epitélio colunar simples, que se transforma em epitélio colunar estratificado à medida em que os dutos vão ficando mais calibrosos e se fundem com dutos similares drenando outros lóbulos. Os dutos interlobulares convergem para formar o duto parotídeo. O epitélio se transforma de colunar estratificado para escamoso estratificado no local onde o duto parotídeo se abre para o vestíbulo da cavidade oral.

Glândula salivar mandibular

A glândula salivar mandibular é uma glândula tubuloacinar composta seromucosa (mista). A estrutura morfológica da unidade secretória é um tanto variável, dependendo da espécie; mas geralmente consiste em uma unidade tubular com um ácino terminal dilatado. Células secretoras de muco margeiam o lúmen

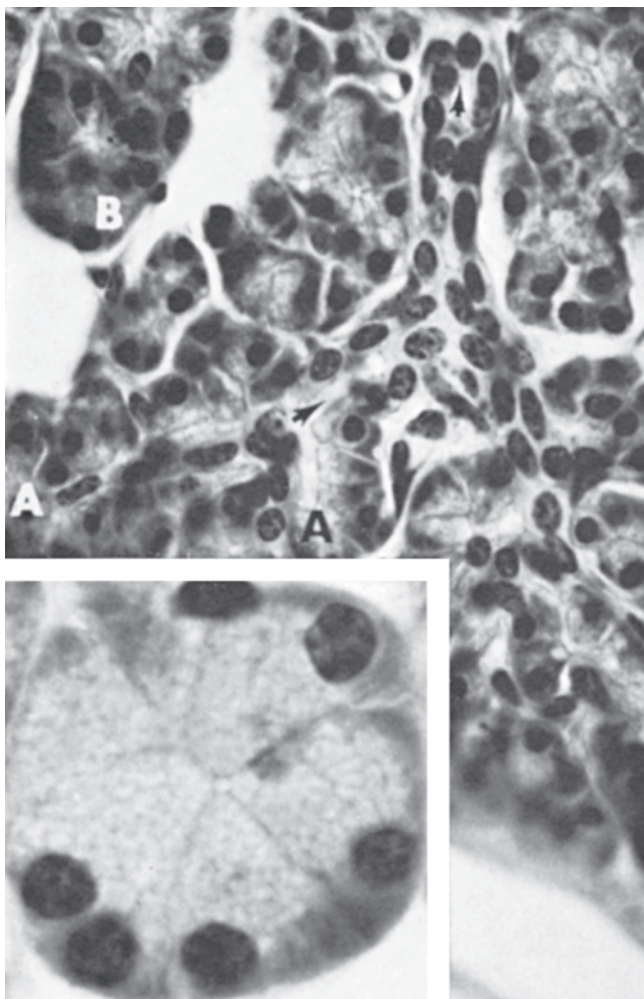


FIGURA 10.23 Glândula salivar parótida (cavalo). Ácinos serosos (A) se abrindo em dutos intercalados (setas); ácino seroso (B). Hematoxilina e eosina ($\times 440$). Detalhe: ácino seroso. Hematoxilina e eosina ($\times 1.382$).

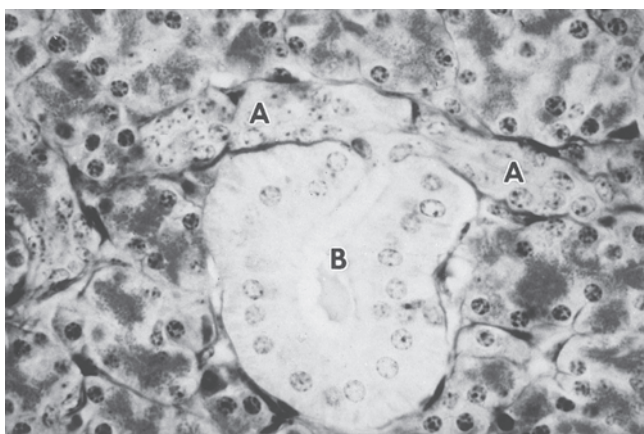


FIGURA 10.24 Glândula salivar parótida (cavalo). Dutos intercalados (A) se unindo a um duto estriado (B). Hematoxilina e eosina ($\times 425$).

do túbulo e do ácino, e ocorrem meias-luas serosas na periferia (Fig. 10.25). O produto secretório seroso chega ao lúmen através de canalículos intercelulares entre as células mucosas. As variações nesse padrão básico podem incluir ácinos serosos e mucosos distintos ou unidades tubulares mucosas com peças terminais acinares serosas dilatadas. Em cães e gatos, há predomínio dos elementos mucosos. Estão presentes células mioepiteliais em torno das unidades secretórias (ver Fig. 2.19). O sistema de dutos é semelhante àquele da glândula salivar parótida. No epitélio do duto principal, podem ocorrer células caliciformes.

Glândula salivar sublingual

Assim como a glândula salivar mandibular, a glândula salivar sublingual é também uma glândula tubuloacinar composta seromucosa (mista) (Fig. 10.26). O número de ácinos mucosos e de meias-luas serosas e a natureza seromucosa de seu produto secretório variam entre espécies. Glândulas sublinguais de bovinos, ovinos e suínos são quase que inteiramente mucosas, e contêm um número relativamente pequeno de meias-luas serosas. Além dos ácinos mucosos e meias-luas típicas, as glândulas de cães e gatos

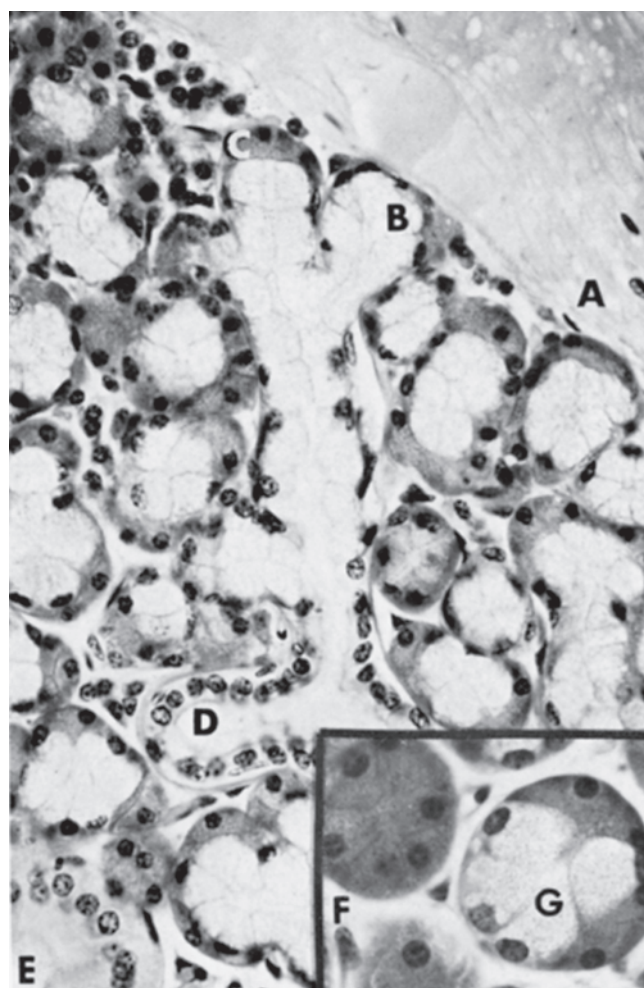


FIGURA 10.25 Glândula salivar mandibular (cavalo). Cápsula (A); ácino mucoso (B) e meias-luas serosas (C); duto intercalado (D); duto estriado (E). Hematoxilina e eosina ($\times 384$). Detalhe: ácino seroso (F); ácino misto (G). Hematoxilina e eosina ($\times 530$).

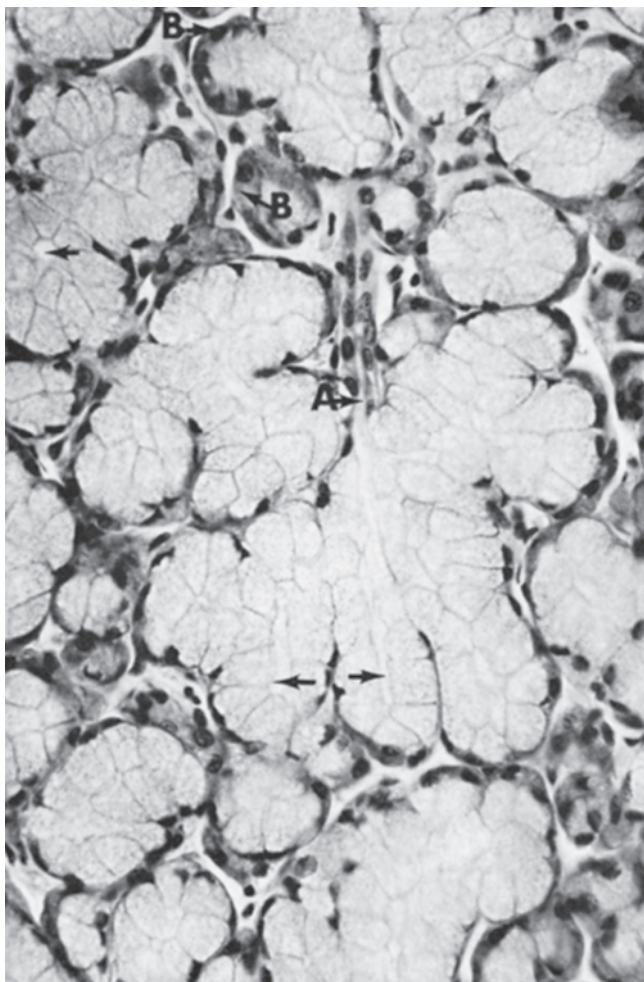


FIGURA 10.26 Glândula salivar sublingual (cão). Ácinos mucosos com lúmens (setas) se esvaziando num duto intercalado (A); meias-luas serosas (B). Hematoxilina e eosina ($\times 280$).

apresentam aglomerados de ácinos serosos com grânulos positivos para ácido periódico de Schiff (PAS) em sua parte basal (Fig. 10.27). As células mucosas formam unidades secretórias tubulares que conectam os ácinos serosos aos dutos intercalados. Estão presentes dutos estriados e intercalados, mas são inconspícuos em cães e gatos. No entanto, em cavalos, ruminantes e porcos esses dutos são bem desenvolvidos. Em sua origem, os dutos interlobulares têm um epitélio colunar simples que aumenta em altura e passa a apresentar duas camadas em dutos mais calibrosos. O duto principal é revestido por epitélio cuboide estratificado, e em bovinos e porcos podem ser observadas células caliciformes.

Glândulas salivares menores

Em geral, aglomerados de glândulas salivares serosas, seromucosas, ou serosas de menor tamanho, que ocorrem por toda a cavidade oral, são denominados conforme sua localização. As **glândulas linguais** estão localizadas na própria-submucosa e entre os feixes musculares intrínsecos da língua. As **glândulas gustativas**, associadas às papilas valadas e foliadas (Fig. 10.10), são inteiramente serosas e seus dutos se abrem para o sulco existente na base

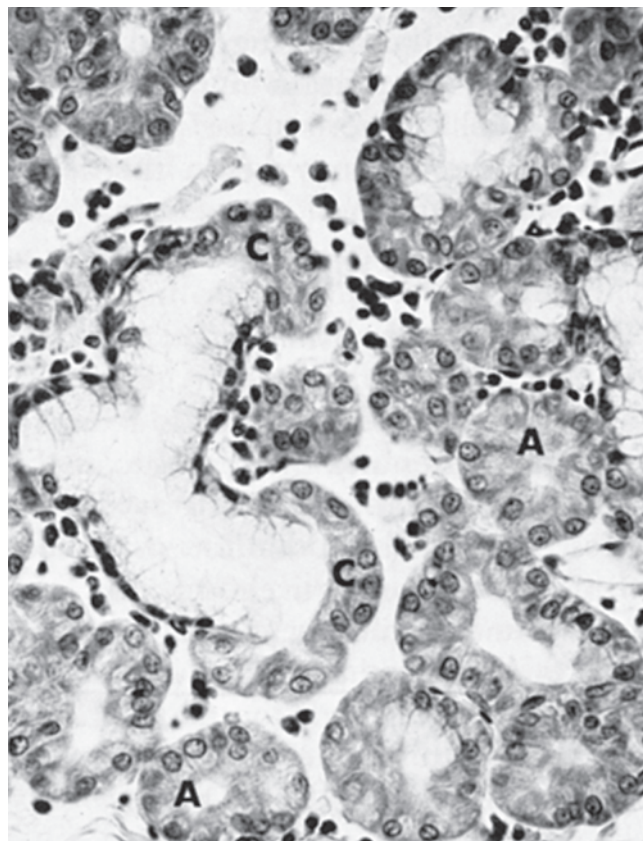


FIGURA 10.27 Glândula salivar sublingual (cão). Ácinos serosos (A); meias-luas serosas (C) numa unidade secretória mucosa tubular. Hematoxilina e eosina ($\times 275$).

das papilas. As **glândulas labiais, bucais, palatinas e faríngeas** também contribuem com produtos mucosos e serosos para a saliva. Histologicamente, as unidades secretórias lembram aquelas das glândulas salivares maiores e ocorrem em diversas formas (i. e., acinares, tubuloacinares ou tubulares). Com frequência túbulos e ácinos mucosos são associados a meias-luas serosas; mas dutos estriados não são característicos das glândulas salivares menores. O sistema dutal é revestido por epitélio cuboide simples no interior dos lóbulos e por epitélio cuboide em duas camadas nos dutos interlobulares mais calibrosos. A estratificação do epitélio dutal aumenta em seu caminho até a cavidade oral, onde passa a ser do tipo escamoso estratificado.

Entre as espécies domésticas, a **glândula salivar zigomática** está presente apenas em carnívoros. O parênquima se compõe de longas unidades secretórias tubuloacinares ramificadas que são predominantemente secretoras de muco (Fig. 10.28). Dutos intercalados e estriados são praticamente inexistentes. Os dutos interlobulares e principais são similares àqueles das demais glândulas.

Do ponto de vista histológico, a **glândula salivar molar** dos gatos é semelhante à glândula salivar zigomática. Trata-se de uma glândula tubuloacinar composta com secreção predominantemente mucosa. Não estão presentes dutos intercalados e estriados, e os dutos interlobulares possuem um epitélio cuboide com duas camadas. Diversos dutos principais esvaziam no vestíbulo da cavidade oral numa posição oposta aos dentes molares.

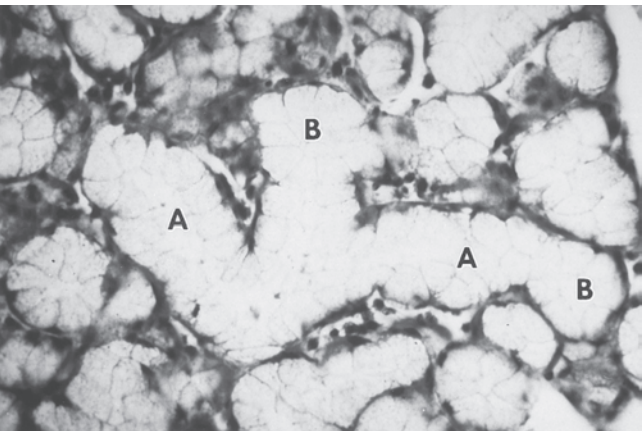


FIGURA 10.28 Glândula salivar zigomática (cão). Túbulos mucosos (A); ácinos mucosos (B). Hematoxilina e eosina (× 300).

FARINGE

A faringe conecta a cavidade oral com o esôfago e a cavidade nasal com a laringe. Ela contém aberturas para a cavidade oral (**orofaringe**), cavidade nasal e tubas auditivas (**nasofaringe**) e a laringe e esôfago (**laringofaringe**). A mucosa, a túnica muscular de músculo esquelético, e uma adventícia formam a parede. A mucosa é revestida por um epitélio escamoso estratificado, exceto por uma parte da nasofaringe, que é revestida por um epitélio colunar pseudoestratificado ciliado. Não está presente uma lâmina muscular. A própria-submucosa contém fibras elásticas e de colágeno mescladas com tecido linfático e glândulas mucosas.

A túnica muscular é constituída inteiramente de músculo esquelético. A adventícia é formada por tecido conjuntivo denso irregular que prende a faringe ao tecido circunjacente.

ESÔFAGO

O esôfago (Quadro 10.1) une a laringofaringe com o estômago e contém todas as camadas de um órgão tubular típico do sistema digestivo (Fig. 10.1). Uma prega anular interna, o **límiar faringoesofágico**, assinala a junção da laringofaringe e do esôfago nos carnívoros.

A mucosa se compõe de três camadas: um epitélio escamoso estratificado, uma lâmina própria e uma lâmina muscular. O grau de queratinização do epitélio escamoso estratificado varia dependendo da espécie. Em geral é não queratinizado em carnívoros, ligeiramente queratinizado em porcos, um pouco mais em cavalos e muito queratinizado em ruminantes. A lâmina própria consiste em grande parte de um tecido semelhante a uma densa malha de fibras de colágeno com fibras elásticas abundantes e regularmente distribuídas; o esôfago é atípico, porque o tecido conjuntivo da lâmina própria é mais denso que o tecido conjuntivo da submucosa (Fig. 10.29). A lâmina muscular contém apenas feixes de músculo liso orientados em sentido longitudinal. A lâmina muscular está ausente na extremidade cranial do esôfago de porcos e cães, mas gatos, cavalos e ruminantes têm feixes isolados de músculo liso nas proximidades da faringe, que aumentam em número e acabam confluindo em direção ao estômago. Em porcos, a lâmina muscular é especialmente bem desenvolvida na extremidade caudal, onde é tão espessa como a camada externa da túnica muscular.

QUADRO 10.1 Características do esôfago

	Cavalos	Porcos	Bovinos	Caprinos	Ovinos	Cães	Gatos
Epitélio escamoso estratificado ^a	Queratinizado	Queratinizado	Queratinizado	Queratinizado	Queratinizado	Não queratinizado	Não queratinizado
Lâmina muscular	<i>b</i>	Ausente na parte cranial	<i>b</i>	<i>b</i>	<i>b</i>	Ausente na parte cranial	<i>b</i>
		Altamente desenvolvida na parte caudal				Interrompida na parte média	
Glândulas submucosas	<i>c</i>	Presentes apenas na metade cranial	<i>c</i>	<i>c</i>	<i>c</i>	Presentes em toda a extensão; estendem-se até o estômago	<i>c</i>
Túnica muscular ^d	Dois terços craniais, músculo estriado	Parte cranial, músculo estriado	Estriada em toda a extensão; estende-se até o sulco reticular			Músculo estriado em toda a extensão	Parte cranial, músculo estriado
	Terço caudal, músculo liso	Parte média, misto Parte caudal, músculo liso					Terço a quinto caudal, músculo liso
Túnica adventícia	Células de tecido conjuntivo frouxo e fibras, juntamente com vasos sanguíneos e linfáticos e nervos, circundam o esôfago. Pode estar presente uma túnica serosa na cavidade torácica (pleura mediastinal) ou nas proximidades do estômago (peritônio visceral).						

^a Relacionado às características do alimento: volumoso, altamente queratinizado; alimento mole, ligeiramente queratinizado a não queratinizado.
^b Feixes isolados de músculo liso perto da faringe, que aumentam em espessura perto do estômago.
^c Presente apenas na junção faringoesofágica.
^d Camada muscular circular interna fica mais espessa no óstio cardíaco do estômago (formando o músculo esfíncter cardíaco), especialmente em cavalos.

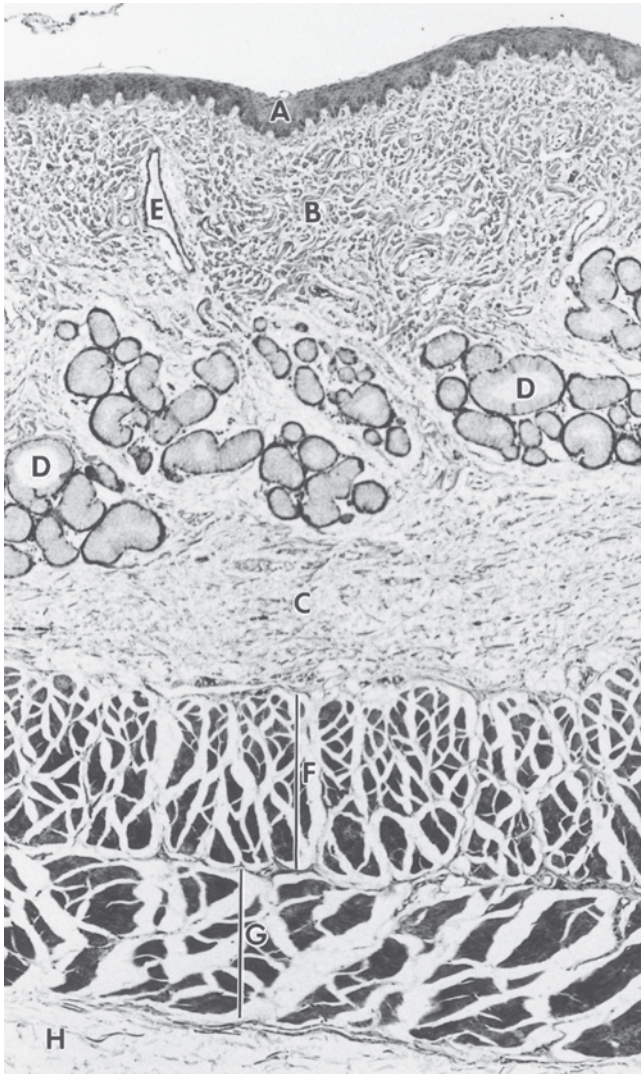


FIGURA 10.29 Esôfago, região mediocervical (cão). Epitélio escamoso estratificado não queratinizado da túnica mucosa (A); lâmina própria da túnica mucosa (B); submucosa (C); glândulas submucosas (D); duto da glândula submucosa (E); camada circular interna da túnica muscular (F); camada longitudinal externa da túnica muscular (G); adventícia (H). Observe que não existe uma lâmina muscular nessa região do esôfago canino. Hematxilina e eosina ($\times 88$).

A submucosa é composta por tecido conjuntivo frouxo que contém grandes artérias e veias orientadas longitudinalmente, vasos linfáticos e nervos. Nessa camada, em porcos e cães estão presentes glândulas seromucosas contendo ácidos mucosos com meias-luas serosas (Fig. 10.29). Em porcos, as glândulas abundam na metade cranial, mas não se estendem até a metade caudal, enquanto em cães essas glândulas estão presentes em toda a extensão do órgão até a região da glândula cardíaca do estômago. A densidade das glândulas pode chegar até a quatro vezes mais nas proximidades do estômago (caudalmente), em comparação com o início do órgão (cranialmente). Glândulas estão presentes apenas na junção faringoesofágica em cavalos, gatos e ruminantes. Em bovinos, ocorrem ácidos mistos com meias-luas serosas. A natureza frouxa da submucosa permite que a mucosa do esôfago relaxado forme pregas longitudinais.

A túnica muscular do esôfago é constituída por duas camadas de músculo. Em ruminantes e cães, a túnica muscular é composta inteiramente de músculo esquelético (Fig. 10.29). Em cavalos, o músculo esquelético abrange os dois terços craniais da túnica muscular, mas gradualmente vai mudando para músculo liso no terço caudal. A túnica muscular de porcos é parecida com a de cavalos, exceto que o terço médio exibe uma mescla de músculo liso e músculo esquelético. Em gatos, o músculo esquelético pode se estender ao longo de 4/5 do comprimento do esôfago antes de mudar para músculo liso. Na extremidade cranial do esôfago, ocorre alguma interdigitação e enovelamento das duas camadas musculares; porém, mais caudalmente, essas camadas mudam de orientação, para circular interna e longitudinal externa. A camada muscular circular interna fica espessada no óstio cardíaco do estômago em todos os mamíferos domésticos, formando o **músculo esfíncter cardíaco**. Esse músculo é especialmente conspicuo em cavalos, onde tem espessura de 10 a 15 mm. Em ruminantes, o músculo esquelético se estende desde o esôfago até a parede do **sulco reticular**.

Na parte cervical do esôfago, a túnica muscular está circundada por uma adventícia, um tecido conjuntivo frouxo que contém vasos sanguíneos, vasos linfáticos e nervos (Fig. 10.29). A parte torácica do esôfago é em grande parte revestida por uma serosa (a pleura mediastinal) na maioria das espécies. Em cavalos, a parte abdominal do esôfago mede aproximadamente 2,5 cm de comprimento e também é coberta por uma serosa (peritônio visceral). Em carnívoros, a parte abdominal é mais curta, mas também é revestida por peritônio visceral, enquanto em outras espécies, a junção esofagogastrica se situa no nível do diafragma ou nas suas proximidades, e não existe revestimento mesotelial.

Junção esofagogastrica

As características morfológicas dessa junção variam consideravelmente entre espécies. Nos carnívoros, a junção do epitélio escamoso estratificado do esôfago com o epitélio colunar simples da região da glândula cardíaca ocorre abruptamente (Fig. 10.30). Em gatos, a junção ocorre 3 a 5 mm cranialmente à parte cardíaca

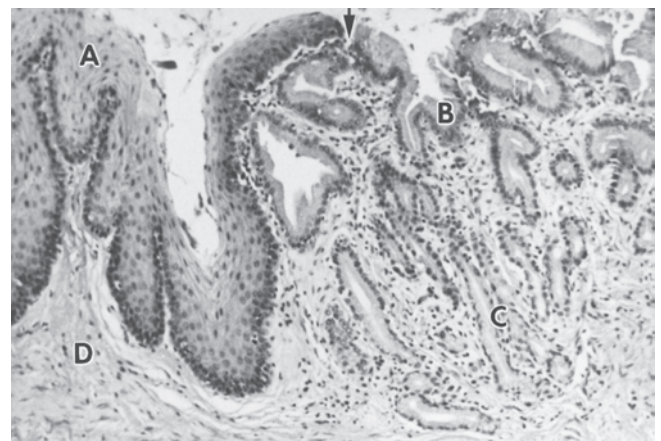


FIGURA 10.30 Junção esofagogastrica (cão). Epitélio do esôfago (A); epitélio do estômago (B); junção do epitélio escamoso estratificado não queratinizado com epitélio colunar simples (ponta de seta); glândulas cardíacas (C); lâmina própria (D). Hematxilina e eosina ($\times 180$).

(i. e., cárdia) do estômago, ao passo que em cães ocorre 1 a 2 cm cranialmente à parte cardíaca. Em cavalos e porcos, o epitélio escamoso estratificado se estende por toda a parte não glandular da mucosa do estômago, enquanto em ruminantes esse epitélio reveste todo o antro cardíaco. As glândulas do esôfago podem se estender por curta distância pela submucosa do estômago em espécies nas quais essas glândulas estão presentes por toda a extensão do esôfago. Em espécies nas quais o músculo esquelético do esôfago se estende até o estômago (carnívoros e ruminantes), ocorre uma gradual mudança do músculo esquelético para músculo liso.

ESTÔMAGO

O estômago é uma parte dilatada do tubo digestivo, especializada para dar início ao fracionamento enzimático e hidrolítico do alimento até nutrientes digeríveis. A túnica muscular ajuda a misturar o material ingerido com as secreções gástricas. O estômago é revestido exclusivamente por uma mucosa glandular em carnívoros, enquanto os animais herbívoros possuem, além de uma região glandular, uma região não glandular da mucosa revestida com epitélio escamoso estratificado.

A parede do estômago tem todas as camadas de um órgão tubular típico (Fig. 10.31). A mucosa se compõe de um epitélio, uma lâmina própria (de tecido conjuntivo frouxo típico) e uma

lâmina muscular. A submucosa contém fibras de colágeno, tecido adiposo branco, vasos sanguíneos e plexo nervoso submucoso. A túnica muscular possui três camadas, oblíqua interna, circular intermediária e longitudinal externa. O plexo mientérico está localizado entre as camadas musculares intermediária e externa. A serosa se compõe de mesotélio suprajacente a uma camada de tecido conjuntivo frouxo.

Região não glandular da túnica mucosa

A região não glandular da mucosa está ausente em carnívoros e é pequena em porcos. Em cavalos, a região não glandular se estende por distância considerável a partir do esôfago e termina na **margem pregueada** (*margo plicatus*). A região não glandular alcança seu máximo desenvolvimento no estômago do ruminante, onde reveste o **antro cardíaco** (rúmen, retículo e omaso) em sua totalidade (Fig. 10.32). Essas partes serão descritas mais detalhadamente um pouco adiante neste capítulo.

O epitélio de revestimento da região não glandular da mucosa é do tipo escamoso estratificado e pode ser queratinizado, dependendo da espécie e da dieta. A lâmina própria é composta por tecido conjuntivo frouxo típico. A lâmina muscular é diferenciada. A junção entre os revestimentos epiteliais das regiões não glandular e glandular da mucosa ocorre abruptamente, com a união entre epitélio escamoso estratificado e epitélio colunar simples.

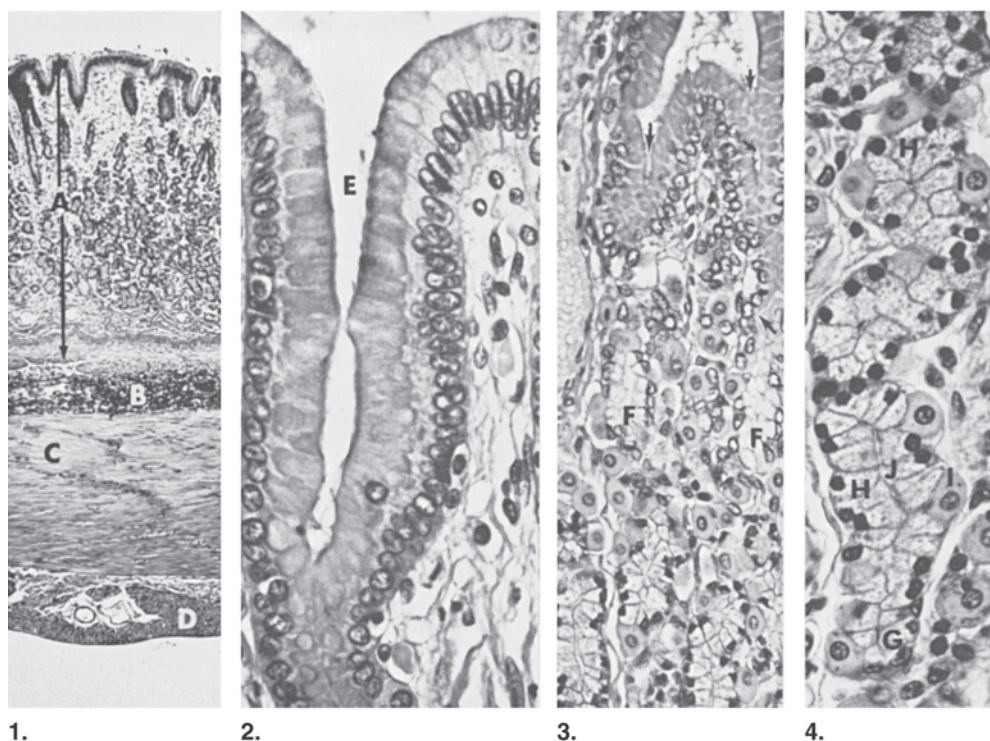


FIGURA 10.31 Região da glândula gástrica própria (fúndica) da túnica mucosa, estômago (cão). **1.** Secção através da região da glândula gástrica própria. Tricromo ($\times 48$). **2.** Fossa gástrica. Hematoxilina e eosina ($\times 450$). **3.** Colo da glândula gástrica própria com células mucosas do colo. Hematoxilina e eosina ($\times 210$). **4.** Fundo da glândula gástrica própria com células principais e parietais. Hematoxilina e eosina ($\times 480$). Túnica mucosa (A); tela submucosa (B); camadas circulares (C) e longitudinais (D) da túnica muscular; fossa gástrica (E); lúmen da glândula gástrica se abrindo para a fossa gástrica (setas); células mucosas do colo (F); fundo da glândula gástrica (G); células principais (H); células parietais (I); lúmen da glândula (J).

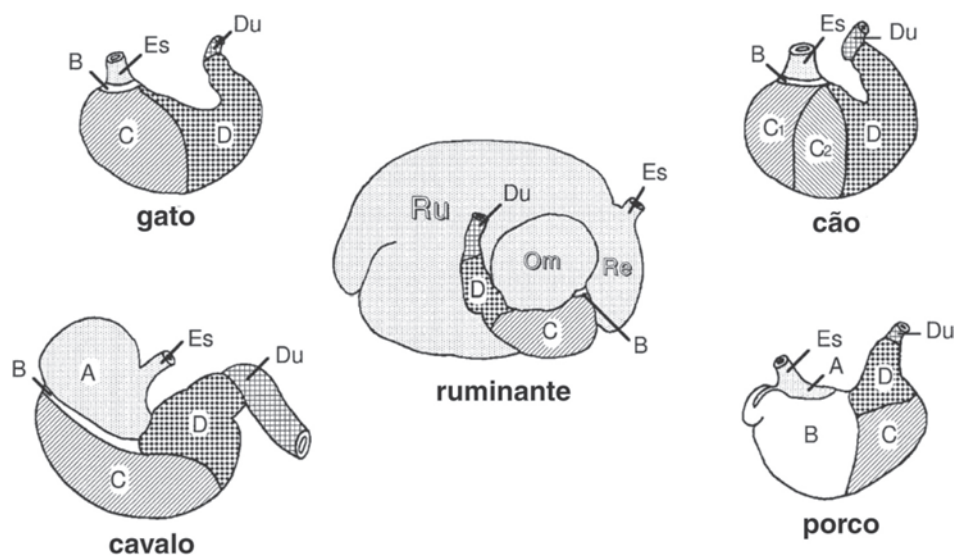


FIGURA 10.32 Ilustração esquemática das regiões da túnica mucosa gástrica. Região não glandular da mucosa revestida por epitélio escamoso estratificado (A), incluindo rúmen (Ru), retículo (Re) e omaso (Om); região da glândula cardíaca (B); região da glândula fúndica (C), com zonas claras (C¹) e escuras (C²) no cão; região da glândula pilórica (D); esôfago (Es); duodeno (Du).

Região glandular da túnica mucosa

A estrutura da região glandular da mucosa se conforma ao padrão geral descrito anteriormente. A mucosa exibe grande quantidade de pregas (**pregas gástricas**), que se aplainam com o enchimento do estômago. A superfície é revestida por pequenas invaginações chamadas **fossas gástricas**, que têm continuidade com as **glândulas gástricas** e recebem seus produtos secretórios (Figs. 10.31[2], 10.31[3] e 10.33). A superfície mucosa, inclusive as fossas gástricas, é revestida por células epiteliais colunares simples altas, cujo produto secretório mucoso é liberado de forma contínua e funciona como cobertura protetora que impede a digestão da mucosa. As células epiteliais superficiais têm rápida taxa de reciclagem; dentro de aproximadamente 3 a 4 dias, são substituídas por células originárias de mitose na fossa gástrica. As glândulas gástricas ficam densamente aglomeradas no interior da lâmina própria (Figs. 10.31[3] e 10.33). Nessa área, com frequência é difícil visualizar o tecido conjuntivo frouxo por causa da grande quantidade de epitélio glandular. Em carnívoros, uma camada de fibras de colágeno densamente compactadas, chamadas **estrato compacto**, pode estar interposta entre as bases das glândulas gástricas e a lâmina muscular (Fig. 10.34). A função dessa camada talvez seja limitar a penetração da parede do estômago por ossos aguçados no conteúdo gástrico.

A lâmina muscular é relativamente espessa, habitualmente composta de três camadas (Fig. 10.34). Pequenos feixes de células de músculo liso se estendem até a lâmina própria, avançando entre as glândulas gástricas (Fig. 10.33).

A região glandular da mucosa do estômago está dividida em três regiões menores diferenciadas, denominadas de acordo com os diversos tipos glandulares presentes: **cardíaca**, **gástrica própria (fúndica)** e **pilórica**. A extensão das diversas regiões glandulares da mucosa nos mamíferos domésticos está ilustrada na Figura 10.32.

Região da glândula cardíaca

A região da glândula cardíaca da mucosa ocupa uma tira estreita na junção das mucosas glandular e não glandular em todos os mamíferos domésticos, exceto porcos, nas quais essa região cobre praticamente metade do estômago, inclusive a maior parte do **divertículo ventricular** (Fig. 10.32). As **glândulas cardíacas** são glândulas tubulares enoveladas, ramificadas, simples e curtas que liberam um produto secretório mucoso (Fig. 10.35). As células das glândulas cardíacas são cuboides, e os núcleos estão localizados na parte basal das células. As glândulas cardíacas esvaziam em fossas gástricas relativamente rasas (Fig. 10.35). Células parietais (descritas mais adiante) podem ocorrer na junção das regiões das glândulas cardíacas e gástricas próprias (fúndicas).

Região da glândula gástrica própria (fúndica)

A região das glândulas gástricas próprias (fúndicas) da mucosa é bem desenvolvida em todos os mamíferos domésticos (Fig. 10.32). Em carnívoros, ocupa mais da metade da mucosa do estômago; em cavalos, ocupa mais de um terço; e em porcos, ocupa aproximadamente um quarto. Dois terços da mucosa do abomaso em ruminantes estão ocupados por região das glândulas gástricas próprias. Observe também na Figura 10.32 que, na verdade, essa região glandular ocupa o fundo do estômago apenas em cães e gatos, como também em seres humanos; portanto, a denominação **gástrica própria** é usada para eliminar a confusão com relação à sua localização no interior do estômago.

As glândulas gástricas próprias são glândulas tubulares retas, ramificadas e simples que se estendem até a lâmina muscular (Figs. 10.31[4] e 10.33). A glândula consiste em um **colo** curto, um **corpo** longo e uma extremidade cega ligeiramente dilatada, o **fundo**. Quatro tipos celulares estrutural e funcionalmente distintos formam o epitélio secretório da glândula gástrica própria: células mucosas do colo, células principais, células parietais e células endócrinas.

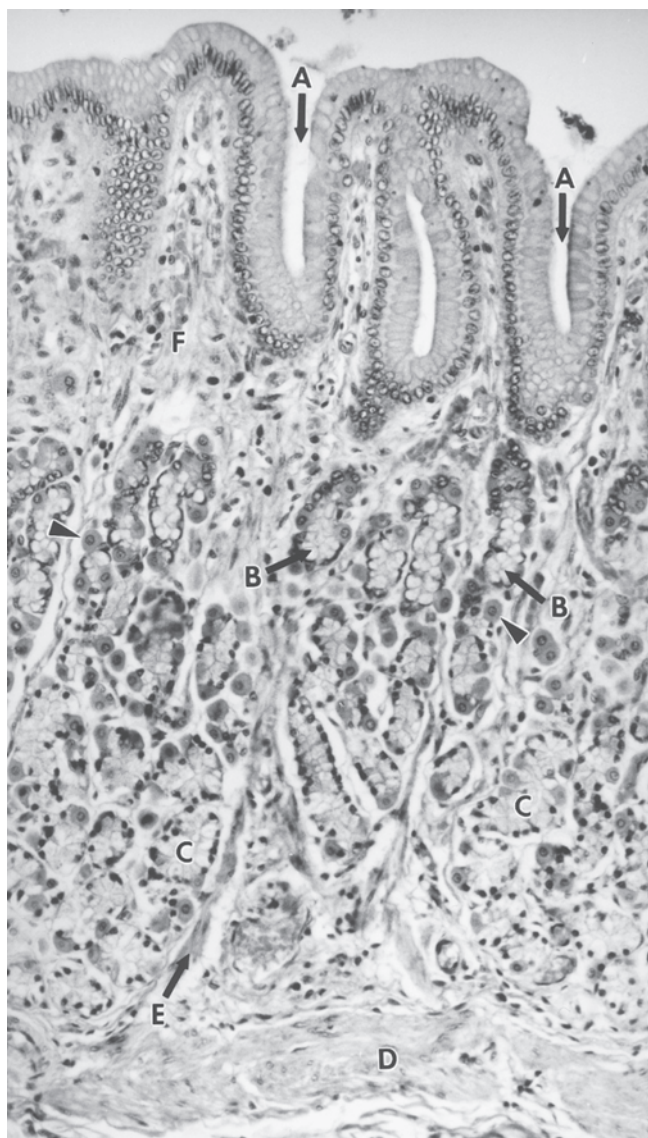


FIGURA 10.33 Região da glândula gástrica própria da túnica mucosa, estômago (cão). Fossas gástricas (A); células mucosas do colo (B); células principais (C); lâmina muscular (D); células musculares lisas entrando na lâmina própria (E); lâmina própria (F); células parietais (pontas de seta). Hematoxilina e eosina ($\times 180$).

As **células mucosas do colo** ocupam o colo da glândula gástrica própria (Figs. 10.31[3] e 10.33). São células mucosas típicas, com um núcleo achatado localizado mais para a base celular. Essas células se parecem com as células epiteliais superficiais produtoras de muco, mas têm um citoplasma que é mais basófilico. Além disso, quando tratadas com PAS, as células mucosas do colo são intensamente positivas em toda a célula, enquanto as células superficiais possuem material PAS-positivo apenas nos dois terços superiores da célula.

As **células principais** são as mais numerosas das células glandulares gástricas (Figs. 10.31[4] e 10.33). Essas células são cubóides ou piramidais, com um núcleo esférico perto da base da célula. A área entre o núcleo e a superfície livre tem aspecto rendilhado por causa dos espaços claros que permanecem depois da fixação. No estado *in vivo*, grânulos de zimogênio ocupam esses vacúo-

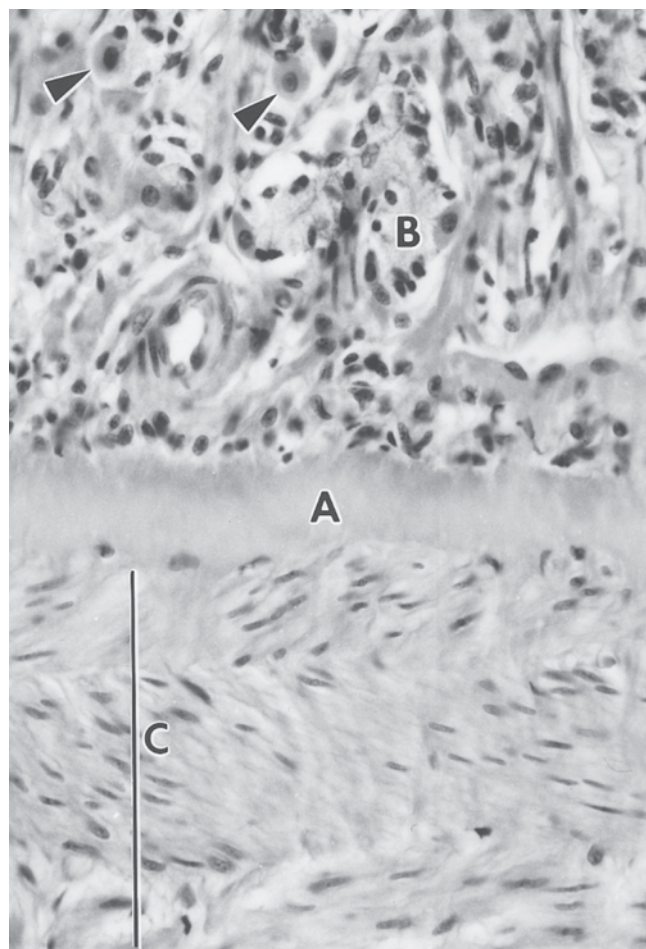


FIGURA 10.34 Região da glândula gástrica própria da túnica mucosa, estômago (gato). Estrato compacto da lâmina própria (A); fundo da glândula gástrica própria (B); lâmina muscular (C); células parietais (pontas de seta). Hematoxilina e eosina ($\times 355$).

los, podendo ser demonstrados com fixação e coloração especiais. Assim, as células principais também são conhecidas como células de zimógeno. A área basal da célula principal possui grande quantidade de retículo endoplasmático rugoso (REr), resultando numa reação de coloração basófilica. As células principais secretam **pepsinogênio**, que é transformado em pepsina pelo ácido clorídrico.

As **células parietais** são maiores e menos numerosas que as células principais. Elas têm a tendência de ocorrer de modo isolado, situando-se perifericamente às células principais (Figs. 10.31[4] e 10.33). Em geral, apenas um estreito ápice da célula toca o lúmen da glândula. Com frequência, a base da célula se salienta para fora, desde a superfície externa da glândula. A célula parietal possui núcleo periférico. O citoplasma se cora intensamente com eosina e tem aspecto granular em decorrência da presença de numerosas mitocôndrias. No ápice, a membrana celular invagina para formar um **canalículo intracelular** ramificante que se estende na direção do centro da célula e se comunica com o lúmen da glândula gástrica. Numerosas microvilosidades com comprimentos variáveis se projetam para o interior do canalículo, proporcionando assim uma extensa área de superfície associada ao sistema de transporte ativo necessário para a produção de ácido clorídrico livre. As células parietais formam ácido

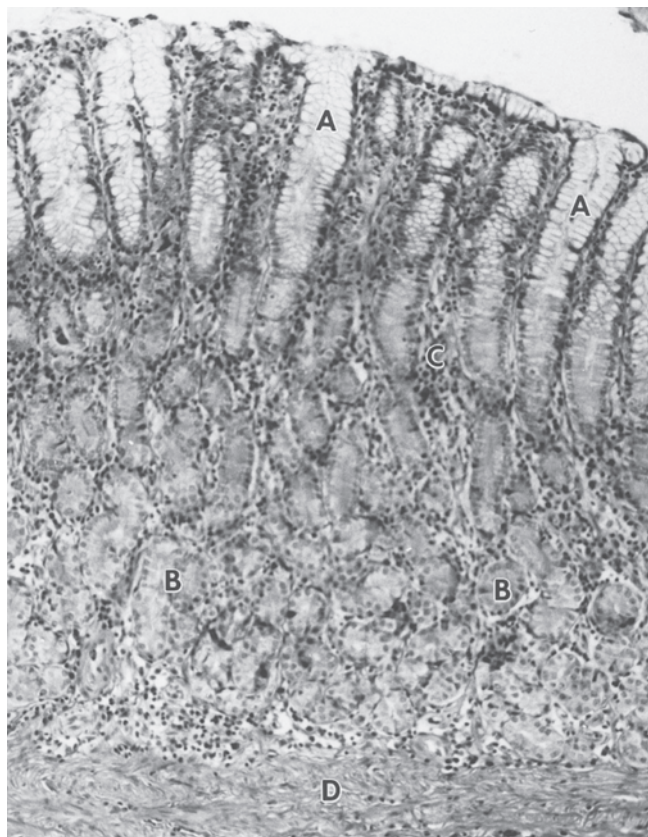


FIGURA 10.35 Região da glândula cardíaca da túnica mucosa, estômago (porco). Fossas gástricas (A); glândulas cardíacas (B); lâmina própria (C); lâmina muscular (D). Hematoxilina e eosina (x 80).

carbônico mediante a ação da enzima anidrase carbônica. O ácido carbônico se dissocia em íons bicarbonato, que permanecem na célula, e em íons hidrogênio, que são transportados através da membrana celular pelo canalículo intracelular, onde se combinam com íons cloreto. Assim, ocorre a formação de ácido clorídrico livre no interior do canalículo e no lúmen da glândula gástrica.

Ao longo das regiões glandulares da mucosa gástrica, e continuando pelos intestinos delgado e grosso, existe uma série de **células endócrinas** (**células enteroendócrinas**) responsáveis pela produção de hormônios gastrintestinais, como gastrina, secretina, colecistocinina e polipeptídio inibitório gástrico. O hormônio é liberado no sistema vascular sanguíneo ou linfático, onde circulará por todo o corpo ou se difundirá localmente até suas células-alvo (i. e., um modo parácrino de secreção). É difícil identificar essas células em seções de rotina coradas por hematoxilina e eosina; geralmente, são vistas como formas transparentes ou pouco coradas. Muitas dessas células demonstram afinidade por corantes de prata; por isso, são conhecidas como **células argentafins** ou **argirofílicas** (ver Fig. 10.53). Algumas dessas células também podem ser demonstradas com soluções de dicromato de potássio, sendo também conhecidas como **células enterocromafins**. Mais frequentemente, essas células estão prensadas entre a membrana basal e as células principais, não chegando à superfície do epitélio. Mas algumas delas de fato chegam até o lúmen e, segundo se acredita, monitoram o conteúdo luminal e respondem com a liberação de hormônios. Já foram identificados pelo menos

12 tipos diferentes de células endócrinas por microscopia eletrônica no trato gastrintestinal. Todas essas células possuem numerosos grânulos limitados por membrana, principalmente no citoplasma basal, e também contêm relativamente pouco REr e pequenos complexos de Golgi. As células endócrinas do trato gastrintestinal fazem parte de um grupo maior de células designadas como **sistema neuroendócrino difuso (SNED)** (ver Capítulo 15).

Região da glândula pilórica

A região da glândula pilórica ocupa aproximadamente metade da mucosa gástrica em carnívoros, mas apenas um terço da mucosa gástrica em cavalos e um terço da mucosa abomasal em ruminantes. Em porcos, a região da glândula pilórica é pequena, representando cerca de um quarto da mucosa (Fig. 10.32).

Glândulas pilóricas são glândulas tubulares enoveladas ramificadas simples, relativamente curtas em comparação a outras glândulas gástricas (Fig. 10.36). As fossas gástricas são, de forma considerável, mais profundas do que as existentes nas regiões das glândulas gástricas cardíacas e próprias. As células das glândulas pilóricas têm o aspecto de células secretoras de muco típicas, com núcleos planos localizados na base da célula e um citoplasma apical levemente corado.

Na junção piloricoduodenal, as **glândulas intestinais submucosas** se estendem até a submucosa da região das glândulas pilóricas desde o duodeno. A camada circular média da túnica muscular sofre espessamento no piloro, para formar o **músculo esfíncter pilórico**, que faz com que a mucosa e a submucosa se salientem no lúmen. Em ruminantes e porcos, essa protuberância, chamada **toro pilórico**, é particularmente conspícua (Fig. 10.37).

Diferenças entre espécies

Em carnívoros, a região das glândulas cardíacas é uma área relativamente estreita; as regiões das glândulas gástricas próprias e das glândulas pilóricas ocupam o restante do estômago. Em cães, a região das glândulas gástricas próprias está dividida em duas zonas. A zona clara exhibe uma mucosa mais delgada, que contém fossas gástricas profundas e glândulas tortuosas e curtas, que ocorrem em grupos e não chegam à lâmina muscular. A zona escura se situa junto à região das glândulas pilóricas e possui uma mucosa mais espessa, fossas gástricas rasas e glândulas gástricas próprias que se parecem mais de perto com as das demais espécies (Fig. 10.32).

O estômago do porco possui uma região muito grande de glândulas cardíacas, que apresentam diversos nódulos linfáticos na lâmina própria. As células parietais na região das glândulas gástricas próprias tendem a ocorrer em grupos.

O estômago do cavalo possui extensa região não glandular da mucosa que termina abruptamente, formando a *margo plicatus* (margem pregueada). A região das glândulas cardíacas é praticamente inexistente, enquanto as regiões das glândulas gástricas próprias e pilóricas seguem o mesmo padrão.

Estômago de ruminante

O estômago de ruminantes se compõe de quatro partes estruturalmente distintas. As primeiras três partes (rúmen, retículo e omaso) são coletivamente chamadas **antro cardíaco** ou

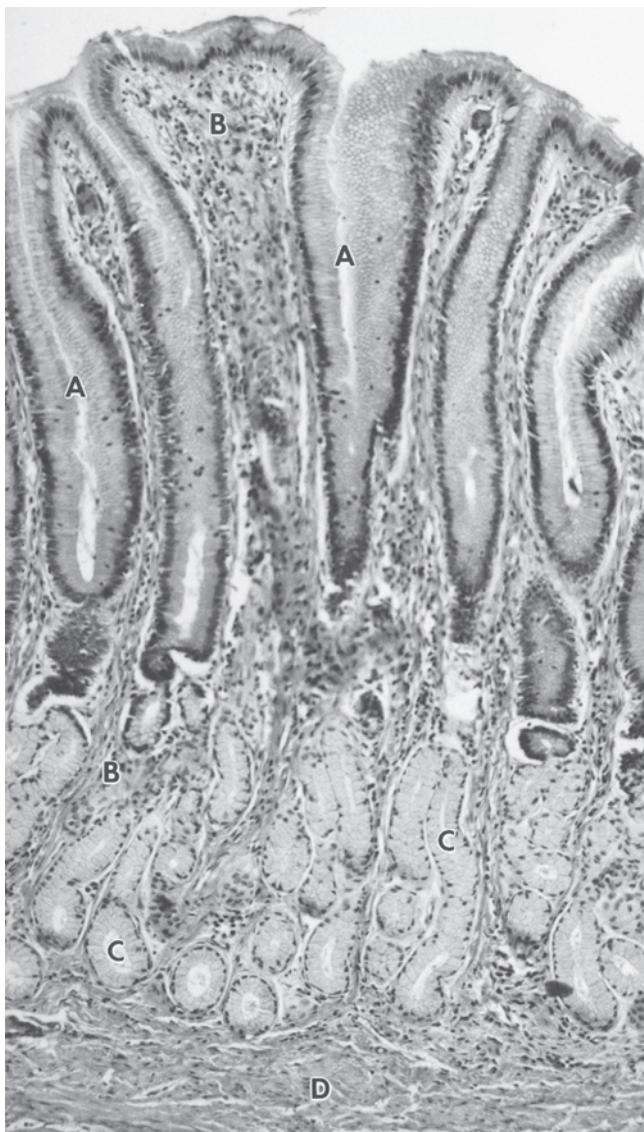


FIGURA 10.36 Região da glândula pilórica da túnica mucosa, estômago (porco). Fossas gástricas (A); lâmina própria (B); glândulas pilóricas (C); lâmina muscular (D). Hematoxilina e eosina ($\times 80$).

pró-ventrículo (Fig. 10.32). O antro cardíaco é inteiramente revestido por uma mucosa não glandular com epitélio escamoso estratificado queratinizado. A quarta parte do estômago do ruminante (o **abomaso**) é revestida por uma mucosa glandular parecida com a do estômago de outras espécies.

O antro cardíaco é eficaz no fracionamento do material ingerido fibroso (volumoso) até nutrientes absorvíveis, tanto por ação mecânica como química. O rúmen atua como um tanque de fermentação, onde uma grande população de bactérias e protozoários atuam sobre o material ingerido; com isso, são produzidos ácidos graxos voláteis de cadeia curta que, em seguida, são absorvidos através da mucosa, chegando ao sangue. O retículo e o omaso exercem uma ação mecânica sobre o material ingerido que reduz a massa a partículas finas. A parede do omaso é particularmente bem adaptada para essa função. Além das atividades de fermentação e mecânicas, ocorre considerável absorção através do epitélio escamoso estratificado queratinizado de todas as três partes do antro

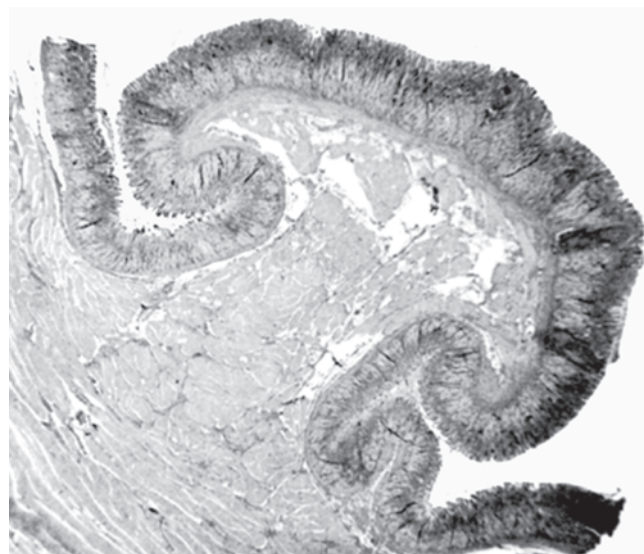


FIGURA 10.37 Toro pilórico, estômago (porco). Hematoxilina e eosina ($\times 3,7$). (De Dellmann HD. *Veterinary Histology: An Outline Text—Atlas*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1971.)

cardíaco. Os processos digestivos enzimáticos no abomaso degradam ainda mais o material ingerido, juntamente com os microrganismos acompanhantes, até substâncias como glicose e aminoácidos de maneira similar à do estômago de não ruminantes.

Rúmen

A mucosa do rúmen se caracteriza por pequenas **papilas** em forma de língua (Figs. 10.38 e 10.39); o tamanho e a forma dessas papilas variam consideravelmente de uma região para outra do rúmen. As papilas se desenvolvem antes do nascimento, permanecendo pequenas enquanto o animal estiver numa dieta láctea. Ao ser introduzido o volumoso na dieta, e com o início da fermentação no rúmen, as papilas aumentam rapidamente de tamanho (Fig. 10.39).

O epitélio ruminal é do tipo escamoso estratificado queratinizado e desempenha pelo menos três funções importantes: proteção, metabolismo e absorção (Figs. 10.40 e 10.41). O estrato córneo forma um escudo protetor contra o material ingerido fibroso e bruto, enquanto os estratos mais profundos metabolizam ácidos graxos voláteis de cadeia curta, particularmente os ácidos butírico, acético e propiônico, principais produtos da fermentação. Sódio, potássio, amônia, ureia e muitos outros produtos também são absorvidos do conteúdo ruminal.

Quanto à espessura, o **estrato córneo** varia desde uma a duas células até 10 a 20 células. Podem ou não estar presentes núcleos coráveis. Comumente, o **estrato granuloso** tem espessura de uma a três células. As células são evidentemente achatadas, e podem ser observados grânulos de ceratoialina no citoplasma. As células do estrato granuloso nas proximidades do estrato córneo estão frequentemente tumefatas e se caracterizam por um núcleo picnótico circundado por citoplasma esmaecido e elétron-lucente. O citoplasma periférico dessas células contém grânulos de ceratoialina, tonofilamentos e numerosos grânulos eletrondensos envoltos por membrana (Fig. 10.41). O **estrato espinhoso** consiste em células poliédricas que são ligeiramente maiores do que as células basais

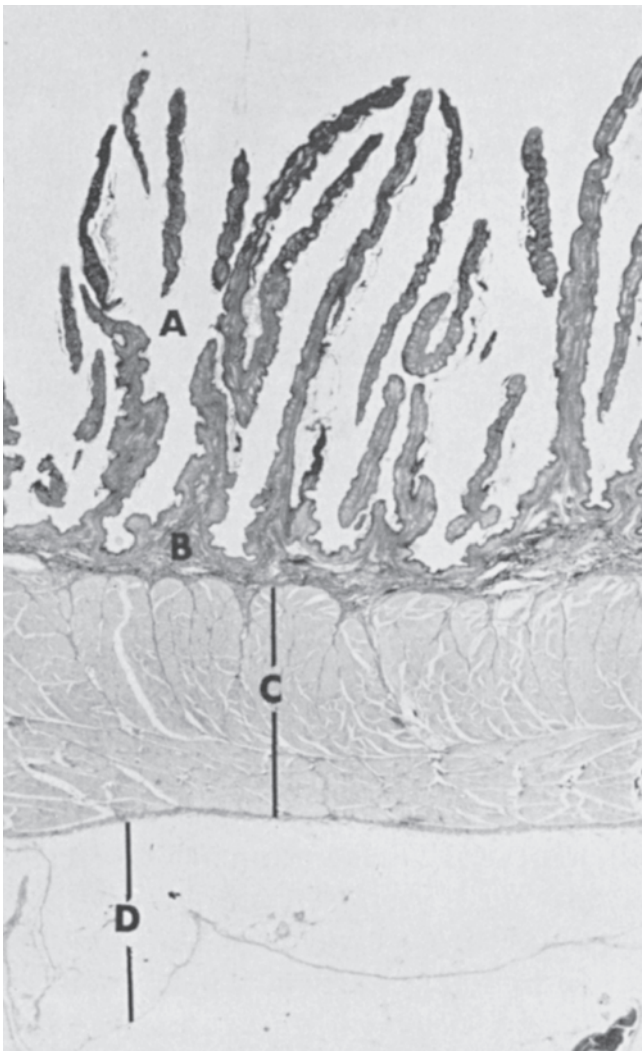


FIGURA 10.38 Rúmen (grande ruminante). Papilas (A); própria-submucosa (B); túnica muscular (C); túnica serosa (D). Hematoxilina e eosina ($\times 7$). (De Stinson AW, Brown EM. *Veterinary Histology Slide Sets*. East Lansing, MI: Michigan State University, Instructional Media Center, 1970.)

(Fig. 10.41). A espessura dessa camada varia de uma até 10 células. As características citológicas dessas células incluem: numerosos ribossomos e mitocôndrias distribuídos por todo o citoplasma. As células adjacentes estão conectadas através de numerosos desmossomos (Fig. 10.41). As células do estrato basal são colunares e estendem vários processos até a membrana basal, o que aumenta muito a área da superfície da membrana das células basais. As características citológicas das células basais são parecidas com as do estrato espinhoso.

Os espaços intercelulares ao longo de todo o epitélio estão distendidos em graus variáveis. Os espaços podem ser amplos, contendo material floculento que está em trânsito através do epitélio (Fig. 10.41), ou em outras áreas, podem estar colabados, sem presença de material floculento, refletindo um período de pouco ou nenhum movimento de material através do epitélio.

Não está presente uma lâmina muscular; assim, a lâmina própria se funde com a submucosa, formando uma própria-sub-

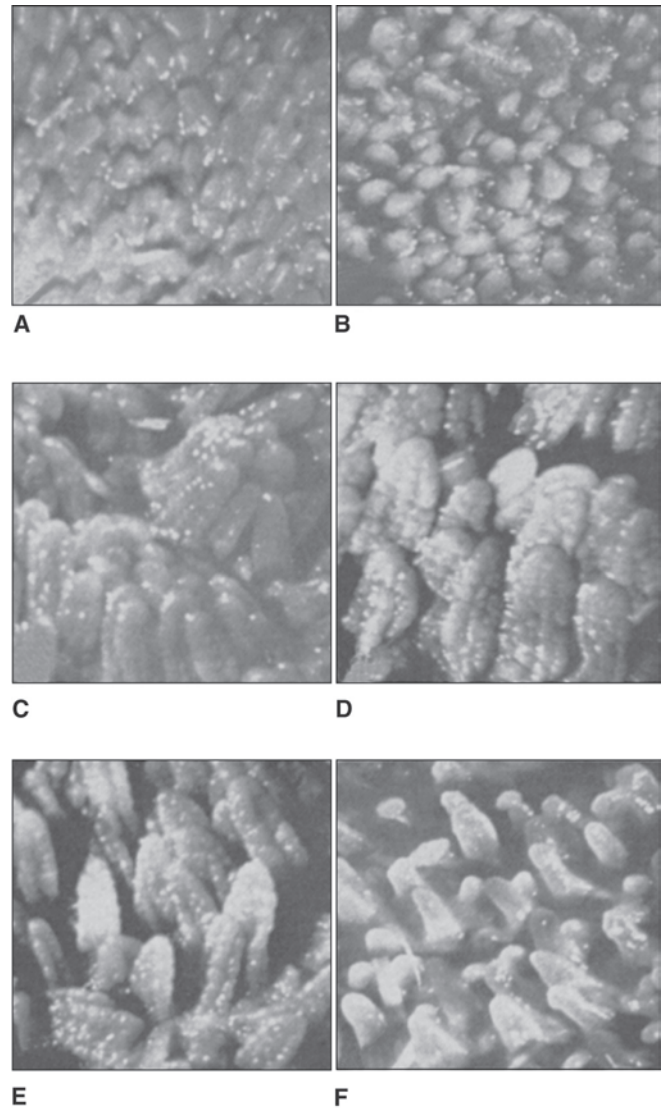


FIGURA 10.39 Mudanças nas papilas ruminais causadas pela idade e pela dieta (o mesmo novilho) ($\times 2$). **A.** Seis meses de idade, leite desde o nascimento. As papilas são rudimentares. **B.** Feno e cereais durante 3 semanas. As papilas aumentaram. **C.** Feno e cereais durante 2 meses. **D.** Feno e cereais durante 3 meses. As papilas atingiram o comprimento máximo. **E.** Depois do retorno à dieta láctea durante 3 dias. As papilas estão menores. **F.** Depois do retorno à dieta com leite durante 10 dias. As papilas estão notavelmente reduzidas. (De Stinson AW, Brown EM. *Veterinary Histology Slide Sets*. East Lansing, MI: Michigan State University, Instructional Media Center, 1970.)

mucosa. Cada papila tem um centro (uma extensão da própria-submucosa) que contém uma densa rede formada por fibras de colágeno, elásticas e reticulares. Uma rede densa de capilares fenestrados se situa imediatamente abaixo da membrana basal do epitélio. Perto da túnica mucosa, o tecido conjuntivo da própria-submucosa está mais frouxamente arranjado. No interior dessa camada, está localizada uma rede de vasos sanguíneos e o plexo nervoso submucoso.

A túnica muscular é formada por uma camada circular interna e outra longitudinal externa de músculo liso. O plexo mientérico se localiza entre essas camadas.

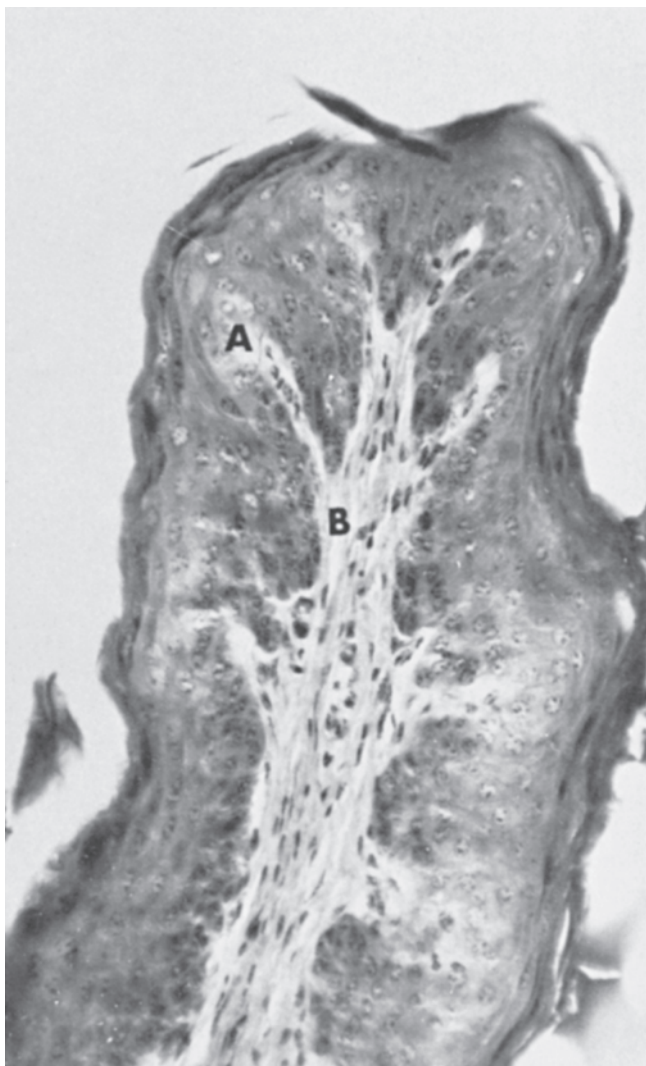


FIGURA 10.40 Ponta de papila ruminal (grande ruminante). Epitélio escamoso estratificado queratinizado (A); lâmina própria (B). Hematoxilina e eosina ($\times 250$). (De Stinson AW, Brown EM. *Veterinary Histology Slide Sets*. East Lansing, MI: Michigan State University, Instructional Media Center, 1970.)

A serosa do rúmen é um tecido conjuntivo frouxo revestido por mesotélio. Quantidades variáveis de tecido adiposo branco, bem como vasos sanguíneos, vasos linfáticos e nervos estão localizadas no tecido conjuntivo frouxo da serosa.

Retículo e sulco reticular

O retículo tem uma mucosa com pregas interconectantes permanentes, as **cristas reticulares**, emprestando ao órgão um aspecto de colmeia (Fig. 10.42). Essas cristas têm duas alturas diferentes. As cristas mais altas separam a superfície mucosa em compartimentos rasos, as **células reticulares**, que são subdivididas em áreas menores pelas cristas mais baixas. Os lados das cristas exibem sulcos verticais, e a mucosa entre as cristas é revestida por **papilas reticulares** cônicas que se projetam para o lúmen.

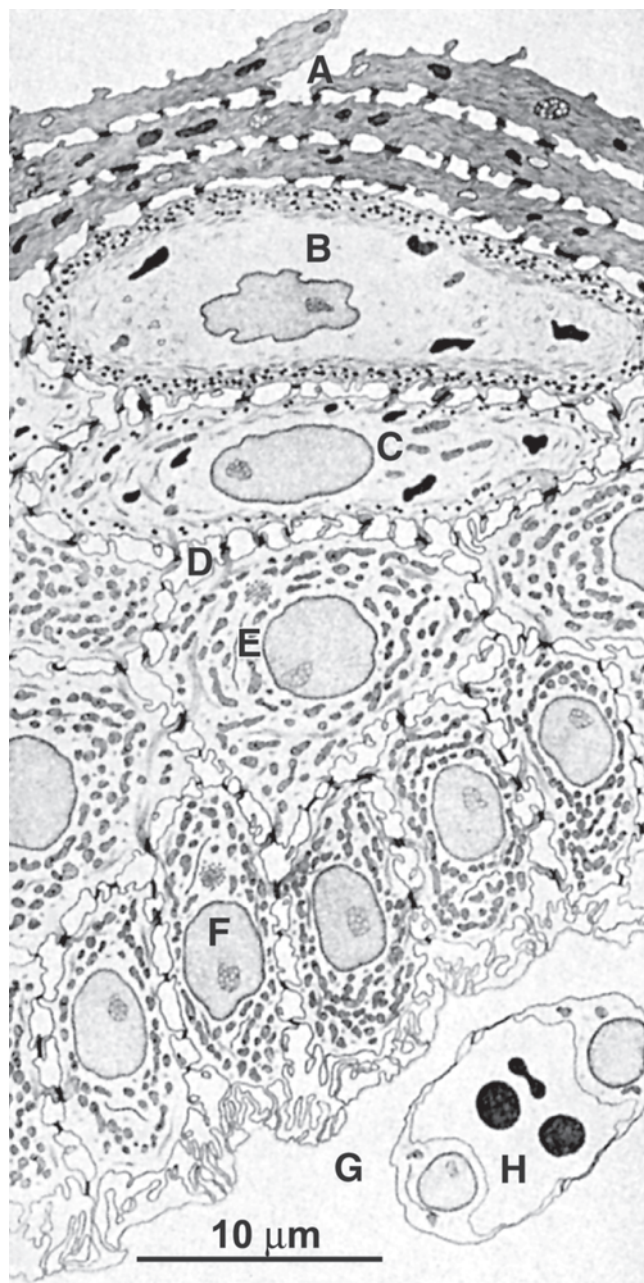


FIGURA 10.41 Ilustração baseada em uma micrografia eletrônica do epitélio ruminal. Estrato córneo (A); células tumefatas do estrato granuloso (B); células achatadas do estrato granuloso (C); canaliculos intercelulares (D); estrato espinhoso com desmossomos (E); estrato basal (F); lâmina própria (G); capilar na lâmina própria (H). (De Stinson AW, Brown EM. *Veterinary Histology Slide Sets*. East Lansing, MI: Michigan State University, Instructional Media Center, 1970.)

O epitélio escamoso estratificado queratinizado se parece com o do rúmen. A própria-submucosa consiste predominantemente em uma rede de fibras colágenas e elásticas. Observa-se uma lâmina muscular apenas na parte superior das maiores cristas reticulares; assim, a lâmina própria e a submucosa se fundem imperceptivelmente (Fig. 10.43). A lâmina muscular tem con-

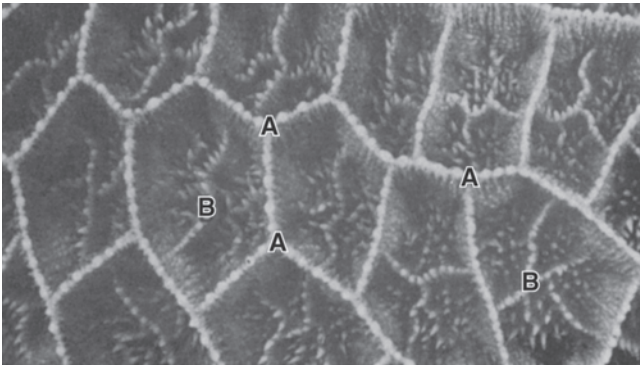


FIGURA 10.42 Vista superficial da mucosa do retículo. Cristas primárias (A) delineando as células reticulares; cristas secundárias (B). (Cortesia de A. Hansen.)

tinuidade com a do esôfago. Os feixes de músculo liso passam de uma crista para outra nos pontos onde ocorre intersecção das cristas; assim, é formada uma rede contínua de músculo liso por toda a mucosa reticular.

A túnica muscular compõe-se de duas camadas de células de músculo liso que acompanham um curso oblíquo e se entrecruzam em ângulo reto. A serosa é como a do rúmen.

O **sulco reticular** tem início no óstio cardíaco, avançando ventralmente sobre a parede medial do retículo, indo terminar no óstio retículo-omasal. O sulco é margeado por duas pregas espessas, os lábios. O sulco inteiro é revestido por epitélio escamoso estratificado queratinizado (Fig. 10.44). A própria-submucosa consiste predominantemente de fibras elásticas e de colágeno. A lâmina muscular, uma extensão da lâmina muscular esofágica, está incompleta e é mais conspicua nos lábios do sulco. Essa lâmina forma uma camada completa nas proximidades do omaso.

A túnica muscular do sulco reticular é composta em grande parte por fibras musculares lisas. Fibras musculares esqueléticas da túnica muscular do esôfago estão presentes perto do óstio cardíaco, mas desaparecem rapidamente no sulco. Fibras musculares lisas com orientação tanto longitudinal como transversal são encontradas no assoalho do sulco, enquanto os lábios contêm principalmente fibras musculares lisas orientadas em sentido longitudinal. As fibras musculares longitudinais nos lábios formam uma alça em torno do óstio cardíaco, correspondente à alça cardíaca em animais com estômagos simples. Na extremidade ventral do sulco reticular, as fibras musculares avançam até o esfíncter do óstio retículo-omasal. No animal jovem, as camadas de músculo liso dos lábios fazem contração reflexa durante a sucção. Como resultado, as bordas dos lábios se juntam, criando um canal que permite ao leite contornar o retículo e o rúmen. O leite passa através de um sulco omasal muito curto, indo cair diretamente no abomaso.

Omaso

O omaso fica praticamente ocupado por cerca de 100 pregas longitudinais, as **lâminas**, que têm sua origem na superfície interna da curvatura maior e lados do órgão (Fig. 10.45). As lâminas maiores (aproximadamente 12 lâminas) exibem uma borda livre côncava espessa que chega até perto da curvatura menor.

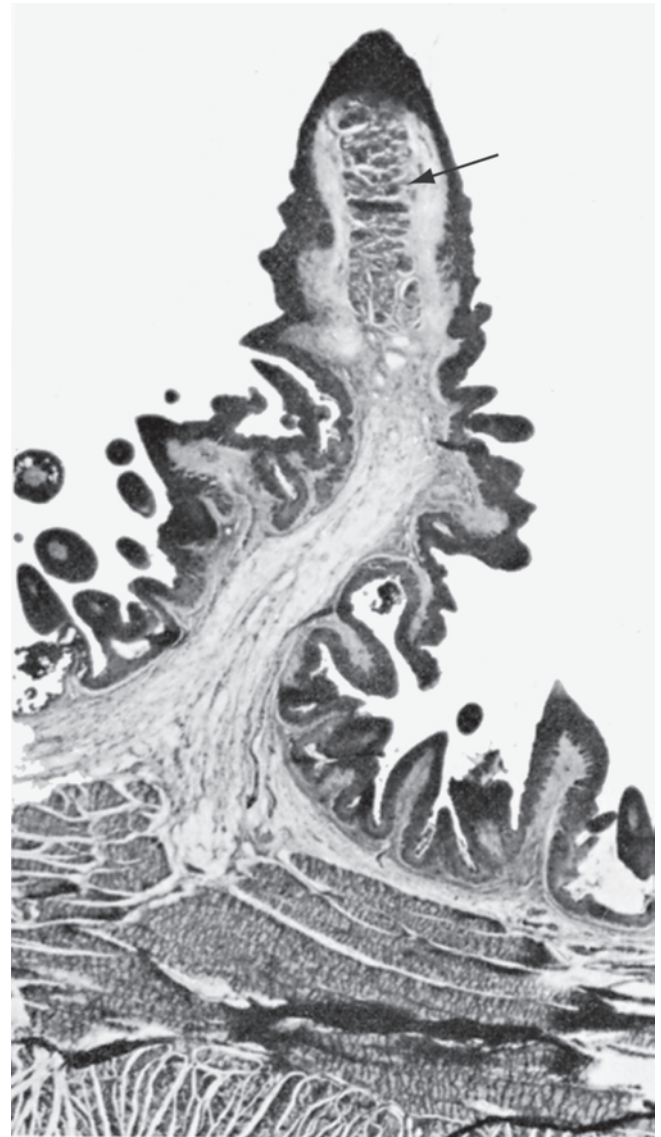


FIGURA 10.43 Retículo (grande ruminante). Secção transversal através de uma crista primária com lâmina muscular condensada (seta) na parte superior. Hematoxilina e eosina ($\times 9,5$). (De Dellman HD. *Veterinary Histology: An Outline Text—Atlas*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1971.)

A segunda, terceira, quarta e quinta ordens de lâminas mais curtas diminuem de maneira progressiva em comprimento. O conteúdo omasal fica comprimido em delgadas camadas nos estreitos espaços entre as lâminas (**recessos interlaminares**), ficando reduzido a uma fina polpa pelas numerosas **papilas omasais** córneas arredondadas que guarnecem a superfície da mucosa. A orientação das papilas é tal que permite ao movimento das lâminas impelir o conteúdo sólido desde o óstio retículo-omasal até os recessos interlaminares e, daí, para fora do óstio omaso-abomasal.

O revestimento é epitélio escamoso estratificado queratinizado, e a lâmina própria aglandular contém uma rede capilar subepitelial densa. Uma lâmina muscular forma uma camada espessa imediatamente abaixo da lâmina própria, nos dois lados das lâminas. A submucosa é muito delgada.

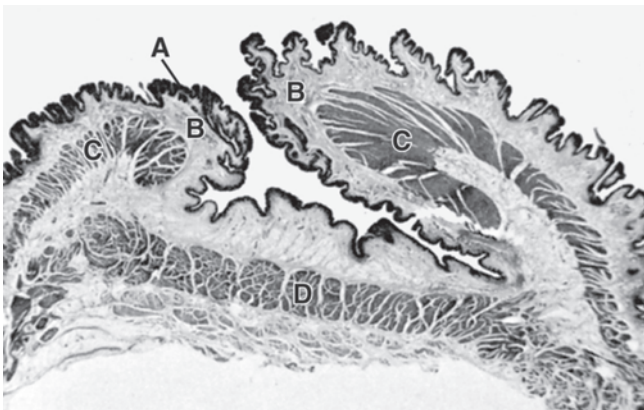


FIGURA 10.44 Seção transversal do sulco reticular (grande ruminante). Epitélio escamoso estratificado queratinizado revestindo as papilas reticulares (A); lâmina própria se fundindo com a submucosa entre pequenos feixes espalhados da lâmina muscular (B); musculatura longitudinal dos lábios (C); musculatura transversal do assoalho (D). Hematoxilina e eosina ($\times 12$). (De Dellmann HD, *Veterinary Histology: An Outline Text—Atlas*, Philadelphia: Lea & Febiger, 1971.)

A túnica muscular é composta de uma camada longitudinal externa delgada e de uma camada circular interna mais espessa de músculo liso. As fibras mais internas da camada circular têm continuidade com as grandes lâminas omasais (de primeira até terceira ordens) na forma de folhetos musculares intermediários (Fig. 10.46).

Abomaso

O óstio omaso-abomasal se caracteriza por duas pregas mucosas, a **vela abomasal**, onde ocorre uma mudança abrupta de epitélio escamoso estratificado queratinizado para epitélio colunar simples. Em bovinos, essa mudança ocorre no ápice das pregas, enquanto em pequenos ruminantes a mudança ocorre no lado omasal. A lâmina própria fica menos densa no lado abomasal das pregas e com frequência exibe um nódulo linfático por baixo da junção epitelial. A mucosa do abomaso tem todas as características regiões glandulares do estômago, descritas anteriormente (Fig. 10.32).

INTESTINO DELGADO

O intestino delgado se divide em três partes: **duodeno**, **jejuno** e **íleo**. A digestão intestinal, ou a redução do alimento até uma forma absorvível, tem início quando o conteúdo proveniente do estômago é “trabalhado” pelas secreções pancreáticas, bile e secreções intestinais e continua por toda a extensão do intestino delgado.

As funções digestivas e absorptivas do intestino delgado são facilitadas por diversas estruturas especializadas. As funções digestivas exigem quantidades volumosas de enzimas digestivas, além de um aporte copioso de muco para proteção das células de revestimento contra lesões mecânicas e compostos irritantes. As enzimas têm origem nas células absorptivas colunares e no pân-

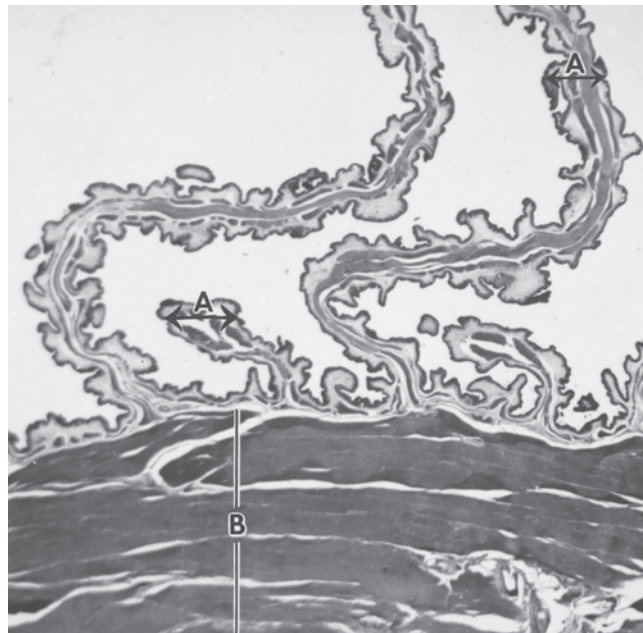


FIGURA 10.45 Omaso (grande ruminante). Parte da parede, com lâminas de diferentes tamanhos (A); túnica muscular (B). As grandes lâminas são penetradas por uma extensão da túnica muscular, enquanto as lâminas menores possuem tecido muscular originário exclusivamente da lâmina muscular. Hematoxilina e eosina ($\times 6,5$).

creas. As enzimas produzidas pelas células absorptivas colunares são circundadas por membrana na superfície luminal das microvilosidades, ao passo que as enzimas produzidas pelo pâncreas se mesclam livremente com o conteúdo luminal. O muco é produzido por glândulas submucosas no intestino delgado (Figs. 10.47 e 10.48) e por células caliciformes, que estão entremeadas com as células absorptivas colunares por todo o intestino (Figs. 10.49 e 10.50).

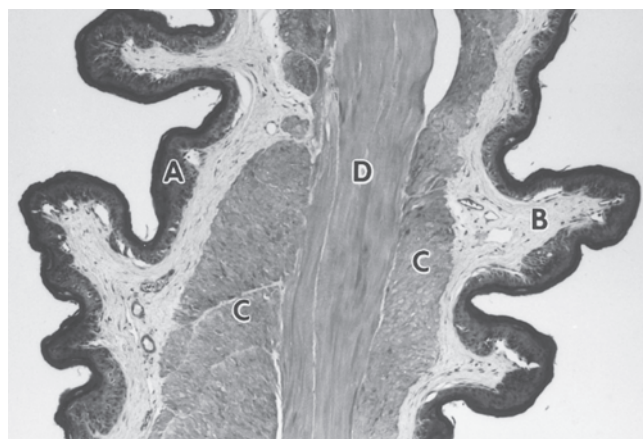


FIGURA 10.46 Omaso (grande ruminante). Parte de uma grande lâmina contendo três camadas musculares. Epitélio escamoso estratificado queratinizado (A); lâmina própria (B); lâmina muscular (C); extensão da camada circular interna da túnica muscular (D). Hematoxilina e eosina ($\times 47$).

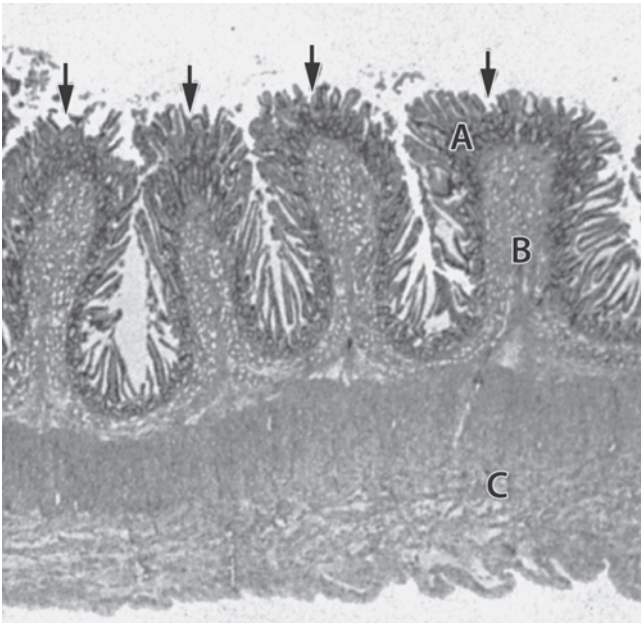


FIGURA 10.47 Seção longitudinal do duodeno, grande ruminante. Pregas circulares (*plicae circulares*) (setas). Mucosa (A); glândulas submucosas (B); túnica muscular (C). Hematxilina e eosina ($\times 42$).

A eficiência da função absorptiva é aumentada por três características estruturais que aumentam a área da superfície exposta ao conteúdo intestinal: (1) os dois terços superiores do intestino delgado possuem pregas mucosas circularmente dispostas (*plicae circulares*) que se estendem por cerca de dois terços do caminho em torno do lúmen. Em ruminantes, essas pregas são permanentes, mas em todos os demais mamíferos domésticos desaparecem quando o órgão fica distendido (Fig. 10.47); (2) a superfície da mucosa é revestida com projeções digitiformes, as **vilosidades intestinais** (Figs. 10.49 e 10.51). As vilosidades variam em comprimento, dependendo da região do intestino delgado e da espécie. Essas estruturas são longas e esguias em carnívoros e curtas e volumosas em bovinos; e (3) há microvilosidades presentes na superfície lisa das células epiteliais colunares simples das vilosidades (Fig. 10.50).

Túnica mucosa

A mucosa consiste no epitélio de revestimento, uma lâmina própria com glândulas e a lâmina muscular. As vilosidades são projeções da mucosa e o aspecto mais característico do intestino delgado. As **glândulas intestinais (criptas de Lieberkühn)**, que se abrem entre as bases das vilosidades, penetram na mucosa até a lâmina muscular. Em alguns casos, essas glândulas tubulares simples são chamadas apenas de glândulas mucosas (Fig. 10.48).

O lúmen do intestino delgado é revestido por um epitélio colunar simples que contém numerosas células caliciformes entremeadas entre células absorptivas colunares (Fig. 10.50). Complexos juncionais, localizados entre as células epiteliais na superfície luminal, impedem que o líquido do conteúdo intesti-

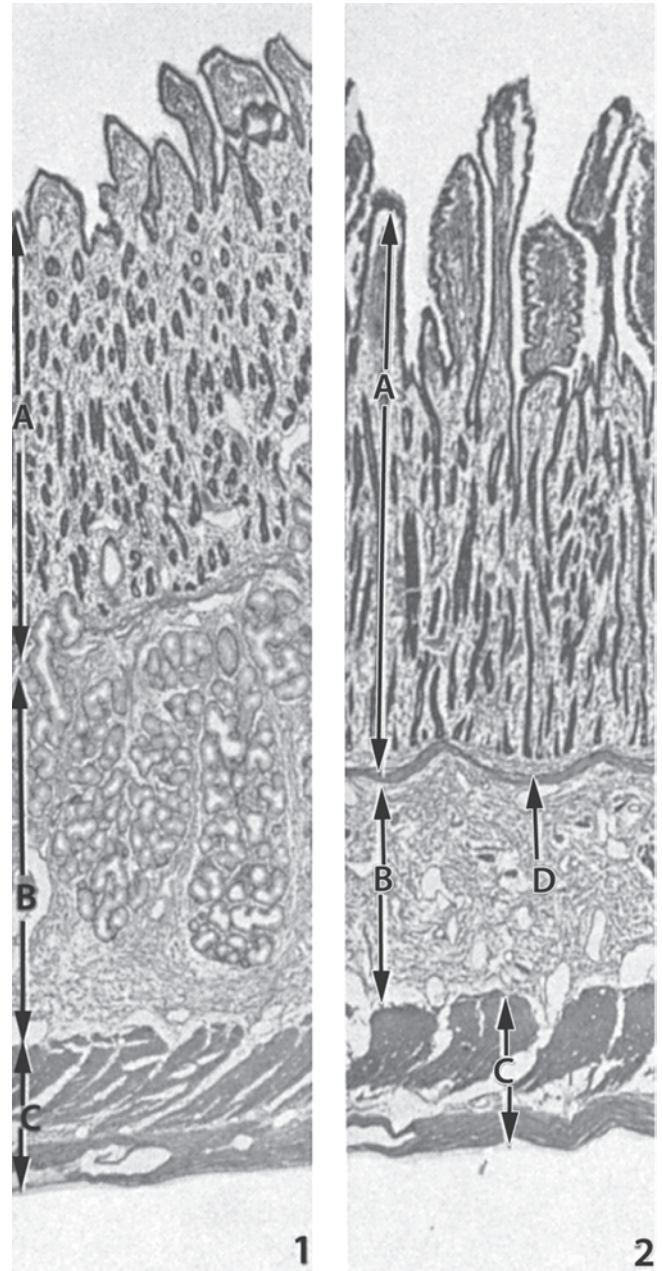


FIGURA 10.48 Duodeno (cão). **1.** Área perto do piloro com glândulas submucosas. **2.** Área mais caudal sem glândulas submucosas. Túnica mucosa com vilosidades e glândulas intestinais (mucosas) (A); tela submucosa (B); túnica muscular (C); lâmina muscular (D). Hematxilina e eosina ($\times 28$). (De Adam WS, Calhoun ML, Smith EM, et al. *Microscopic Anatomy of the Dog: A Photographic Atlas*. Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1970.)

nal se difunda através da lâmina própria sem passar através das células. As **células absorptivas** colunares possuem núcleos ovóides situados nas proximidades da base celular e microvilosidades conspícuas que formam uma borda estriada. Nas microscopias eletrônicas, são observadas mitocôndrias perto do núcleo e na região basal (Fig. 10.50). O citoplasma apical contém uma teia terminal e um extenso retículo endoplasmático liso (REL) necessário para a síntese de triglicerídios. Um complexo de Golgi supranuclear

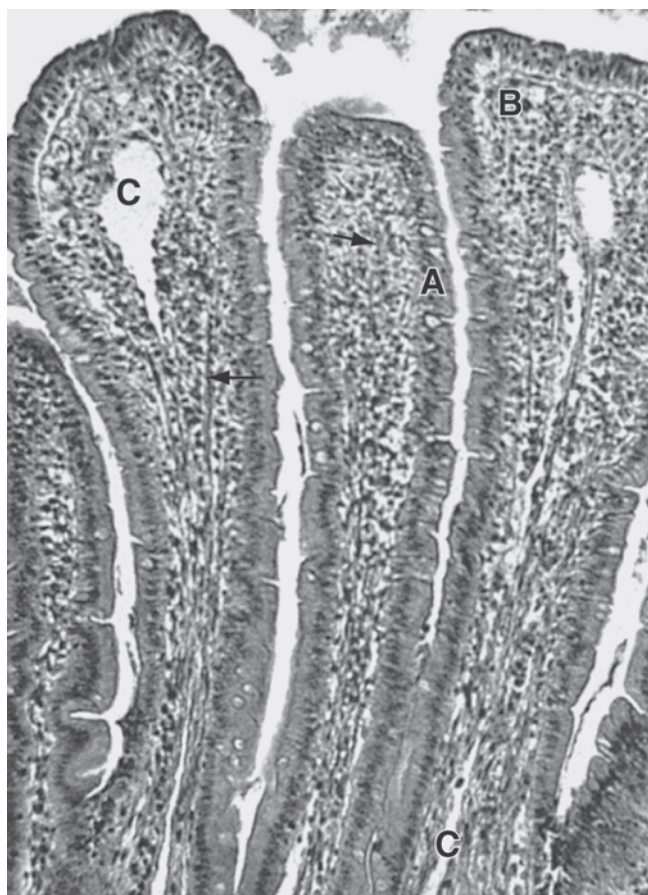


FIGURA 10.49 Vilosidades do intestino delgado (cão). Epitélio colunar simples com células caliciformes (A); lâmina própria (B); capilar linfático (lácteo) (C); músculo liso (setas). Hematoxilina e eosina ($\times 115$). (De Titkemeyer CW, Calhoun ML. A comparative study of the structure of the small intestine of domestic animals. *Am J Vet Res* 1955;16:152.)

conspícuo tem função na secreção de enzimas digestivas e também na transformação de gorduras emulsificadas em quilomícrons, pequenas gotículas de gordura transportadas pelo sangue. Ribossomos livres e RER estão localizados na parte basal da célula.

Células caliciformes ficam dispersas entre as células absorptivas colunares (Fig. 10.50). Enquanto vai ocorrendo **mucinógeno** no interior da célula, a parte apical da célula se torna distendida, ocorre acúmulo de gotículas de mucinógeno e o núcleo e o citoplasma remanescente são empurrados na direção da base celular que repousa na membrana basal (Fig. 10.50). (Para mais detalhes, ver Cap. 2.) O número de células caliciformes fica diminuído nas pontas das vilosidades; mas a densidade das células caliciformes é duas a três vezes maior no íleo, em comparação com o duodeno.

As **glândulas intestinais** tubulares simples (**criptas de Lieberkühn**) são revestidas por diversos tipos celulares. O principal tipo celular das glândulas intestinais é a **célula colunar indiferenciada**. Essas células se multiplicam, diferenciam e migram até a vilosidade, dando origem às células absorptivas colunares e às células caliciformes. As células colunares indiferenciadas são empurradas na direção da ponta da vilosidade pelas células que se seguem, onde sofrem esfacelamento e caem no lúmen. Em virtude dessa contínua renovação celular, ocorrem

muitas figuras mitóticas entre as células que revestem as glândulas. A atividade mitótica é constante e não tem relação com o volume de material ingerido ou com a atividade enzimática. O epitélio é renovado aproximadamente a cada 2 ou 3 dias.

Perto da base das glândulas intestinais, estão presentes **células granulares acidofílicas (de Paneth)** em ruminantes e cavalos (Fig. 10.52). Trata-se de células piramidais com grânulos acidofílicos esféricos conspícuos localizados entre o núcleo e o ápice celular. As células granulares acidofílicas exibem todas as características das células produtoras de enzimas, e um corpo substancial de evidências demonstra que elas produzem **peptidases**, que hidrolisam ligações peptídicas, e **lisozima**, um composto antibacteriano. Essas células também contêm zinco, que, segundo foi informado, é importante na ativação das peptidases. **Células enteroendócrinas** também estão presentes nas glândulas intestinais, e foram descritas anteriormente na seção Região da glândula gástrica própria (fúndica) (Fig. 10.53).

A lâmina própria forma os centros das vilosidades e circunda as glândulas intestinais. Essa estrutura é composta por tecido conjuntivo frouxo com uma rede conspícua de fibras reticulares. Dentro dessa extensa rede fibrosa, podem ser observados vasos sanguíneos e linfáticos, leucócitos, fibrócitos, células musculares lisas, plasmócitos e mastócitos. **Leucócitos globulares** podem ser observados na mucosa intestinal da maioria das espécies domésticas. Contêm grande quantidade de material globular eosinofílico circundando um pequeno núcleo. Sua função é desconhecida. Estão presentes tecido linfático difuso e nódulos linfáticos solitários por toda a lâmina própria do intestino delgado. O número de nódulos linfáticos aumenta na direção do íleo. Existe um **estrato compacto**, similar ao observado no estômago, entre as bases das glândulas intestinais e a lâmina muscular dos carnívoros.

Um capilar linfático solitário, o **lácteo**, localiza-se no centro da lâmina própria no interior da vilosidade (Fig. 10.49). Esse vaso exibe uma extremidade terminal cega na ponta da vilosidade e é a origem dos vasos linfáticos formadores do plexo nas bases das vilosidades. Esse plexo basal origina um plexo mais amplo que circunda as glândulas intestinais e os nódulos linfáticos. Células musculares lisas que têm origem na lâmina muscular se estendem até a extremidade da vilosidade (Fig. 10.49). A contração dessas células musculares faz com que a vilosidade encurte, e é certo que essa contração é responsável também pelos movimentos laterais. A contração muscular também ajuda no bombeamento da linfa para fora do lácteo, na direção do plexo subjacente. Uma arteríola solitária proveniente de um plexo arterial na submucosa penetra na lâmina muscular e avança até a vilosidade, onde forma uma alça arteriovenular e uma rede capilar imediatamente por baixo do epitélio superficial. Como resultado da atividade digestiva, a rede vascular fica ingurgitada com sangue, fazendo com que ocorra alongamento da vilosidade. Durante a contração muscular, o sangue é bombeado para fora, enquanto a vilosidade encurta. Assim, as vilosidades funcionam como estações de bombeamento para movimentação do sangue e da linfa para a circulação geral.

A lâmina muscular se compõe de uma camada circular interna e uma camada longitudinal externa de músculo liso; essas camadas tendem a ser delgadas e incompletas, exceto em cães. A lâmina muscular pode variar dependendo da espécie, num mesmo animal e na região.



FIGURA 10.50 Micrografia eletrônica de transmissão do epitélio superficial do jejuno (bezerro). Células epiteliais colunares simples (A) com microvilosidades (B). Uma célula caliciforme (C) e um linfócito migratório (D) também estão presentes. Imediatamente abaixo do epitélio é possível observar um capilar (E) ($\times 5.000$). (Cortesia de J. F. Pohlenz.)

Tela submucosa

A submucosa é uma camada de tecido conjuntivo com maior densidade do que a da lâmina própria. **Glândulas submucosas** tubuloalveolares (**glândulas de Brunner**), localizadas no interior desse tecido conjuntivo, abrem-se para a base das glândulas mucosas intestinais (Fig. 10.48). As glândulas submucosas são mucosas em cães e ruminantes, serosas em porcos e cavalos e seromucosas em gatos. O produto secretório seroso (proteínáceo) ou mucoso dessas glândulas lubrifica a superfície do epitélio e proporciona proteção a partir do ácido gástrico do quimo. As glândulas estão presentes em todos os animais domésticos, mas sua distribuição varia com a espécie. Exemplificando, essas glândulas ficam confinadas à parte proximal do duodeno em cães, enquanto em cavalos, estendem-se bem para dentro do jejuno.

Nódulos linfáticos solitários (isolados) estão presentes na submucosa por todo o intestino delgado. Grandes **nódulos linfáticos agregados (placas de Peyer)** ocorrem nos três segmentos do intestino delgado, mas em geral são considerados mais característicos do íleo (Figs. 10.54 e 10.55). Essas massas de tecido linfático podem ser localizadas macroscopicamente, exceto em gatos, porque as massas criam elevações bem delineadas da superfície mucosa. Os nódulos linfáticos agregados são maiores em bovinos e mais numerosos em cavalos. As glândulas intestinais podem se estender pela submucosa em áreas do intestino delgado onde a lâmina muscular é interrompida pelos nódulos linfáticos agregados (ver Capítulo 8 para detalhes nesse tecido linfático associado ao intestino).

A submucosa também contém o plexo nervoso submucoso. Fibras nervosas provenientes desse plexo se estendem até as vilosidades.

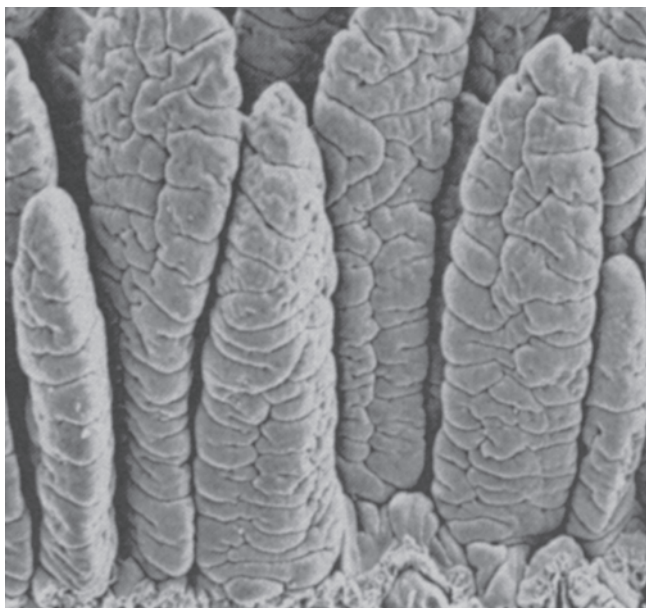


FIGURA 10.51 Micrografia eletrônica de varredura de vilosidades intestinais, íleo (bezerro). Essas vilosidades estão contraídas ($\times 85$). (Cortesia de J. F. Pohlenz.)

Túnica muscular

Em todas as espécies, a túnica mucosa do intestino delgado é constituída por camadas de músculo liso circular interno e longitudinal externo. A túnica mucosa é mais espessa em cavalos, em que as duas camadas têm espessura praticamente igual. O tecido conjuntivo entre as duas camadas musculares contém o plexo mientérico.

Túnica serosa

Uma serosa reveste todo o intestino delgado. A serosa consiste em uma camada de tecido conjuntivo frouxo revestida por mesotélio.

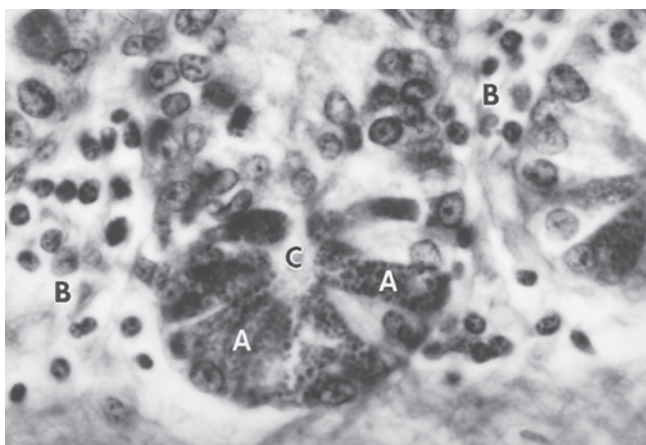


FIGURA 10.52 Glândulas mucosas, intestino delgado (cavalo). Células granulares acidofílicas (de Paneth) (A) na base de uma glândula mucosa intestinal; lâmina própria (B); lúmen da glândula mucosa intestinal (C). Hematoxilina e eosina ($\times 560$).

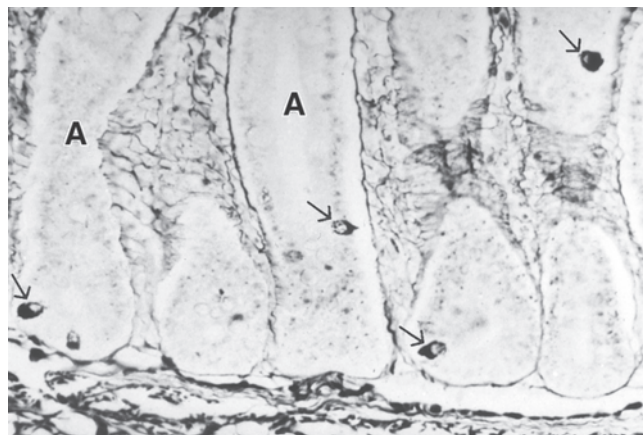


FIGURA 10.53 Glândulas mucosas, intestino delgado (gato). Lúmen da glândula mucosa intestinal (A); células enteroendócrinas (setas). Corante de prata ($\times 320$).



FIGURA 10.54 Mucosa do intestino delgado com nódulos linfáticos agregados (porco). Vilosidades (A); depressões superficiais sobre nódulos linfáticos (setas) ($\times 6$). (De Titkemeyer CW, Calhoun ML. A comparative study of the structure of the small intestine of domestic animals. *Am J Vet Res* 1955; 16:152.)



FIGURA 10.55 Íleo (gato). Túnica mucosa (A); submucosa (B); túnica muscular (C); nódulos linfáticos agregados (D); domo (E) (ver Cap. 8). Hematoxilina e eosina ($\times 48$).

Irrigação sanguínea

Ramos das artérias celíaca e mesentérica cranial, avançando no mesoduodeno e mesentério (mesojejuno e mesoíleo), penetram a túnica muscular ao longo da linha de inserção mesentérica. Essas artérias emitem ramificações para irrigação da túnica muscular e continuam pela submucosa, onde formam um plexo arterial submucoso. O plexo dá origem a arteríolas curtas, que irrigam os leitos capilares em torno da lâmina muscular e glândulas intestinais (mucosas), e arteríolas longas, que se estendem até as extremidades das vilosidades. Na vilosidade, a arteríola solitária irriga uma rede de capilares e continua até a extremidade da estrutura, onde terá continuidade com uma vênula, formando uma alça arteriovenular. Vênulas das vilosidades e o leito capilar periglandular se combinam para formar um plexo venoso submucoso. Esse plexo dá origem a veias que atravessam a túnica muscular paralelamente à irrigação arterial e drenam na veia porta. O sistema circulatório no intestino delgado de cavalos, carnívoros e porcos difere do padrão descrito anteriormente, pois nesses animais o sistema não apresenta alças arteriovenulares nas vilosidades, mas exibem anastomoses arteriovenosas (AV) na submucosa, precedendo a circulação vilosa. Durante a digestão, células musculares lisas circularmente arranjadas nas anastomoses AV se contraem, desviando o sangue para as vilosidades. Quando o processo digestivo

está inativo, essas anastomoses AV se abrem e um desvio (*bypass*) parcial da circulação é criado na vilosidade.

Características identificadoras gerais

As diversas regiões do intestino delgado nos mamíferos domésticos não são claramente definíveis ao microscópio, como nos seres humanos. Por exemplo, as glândulas submucosas não se estendem por todo o comprimento do duodeno em ovinos, caprinos e carnívoros, enquanto em cavalos, bovinos e suínos essas glândulas se estendem até o jejuno. Do mesmo modo, os nódulos linfáticos agregados (placas de Peyer), frequentemente considerados como uma característica identificadora do íleo, podem ser observados em qualquer local ao longo do intestino delgado de mamíferos domésticos.

Considerando que o comprimento das vilosidades varia com as atividades fisiológicas e com a espécie, essa não é uma característica confiável para identificação dos diversos segmentos.

INTESTINO GROSSO

O intestino grosso é composto do ceco, cólon, reto e canal anal. É um local para ação microbiana no material ingerido; absorção de água, vitaminas e eletrólitos; e secreção de muco. Muitas variações mecânicas e funcionais do intestino grosso têm relação com a necessidade de fracionar as grandes massas de material que contém celulose consumidas pelos herbívoros. Contudo, apesar das diferenças anatômicas macroscópicas, é tarefa difícil diferenciar entre ceco, cólon e reto nas seções histológicas. As características comuns a esses três segmentos do intestino grosso são: ausência de vilosidades; glândulas intestinais tubulares simples mais longas, menos enoveladas, com muitas células caliciformes (Fig. 10.56); a

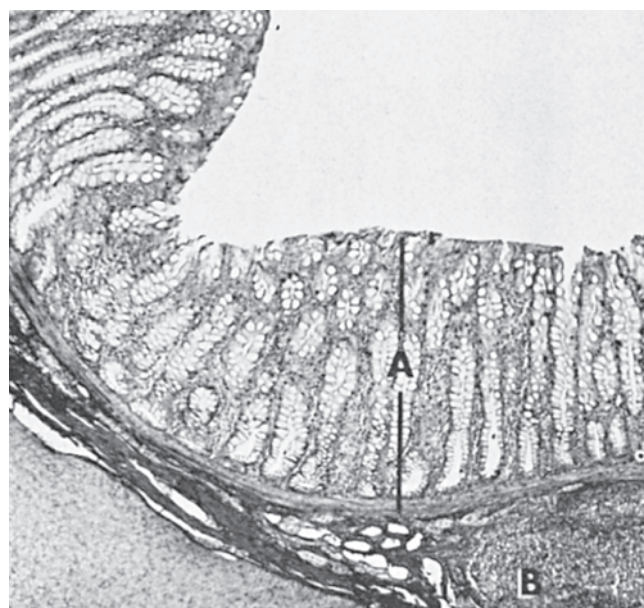


FIGURA 10.56 Ceco (gato). Túnica mucosa (A) contendo glândulas tubulares simples; nódulo linfático na submucosa (B). Tricromo ($\times 45$).

ausência de células granulares acidofílicas (de Paneth); e maior número de nódulos linfáticos. No intestino grosso, estão ausentes as pregas circulares, mas estão presentes pregas longitudinais. Animais em engorda para abate tendem a acumular tecido adiposo branco na submucosa (Fig. 10.57).

Ceco

O ceco varia de tamanho entre as diferentes espécies. Em herbívoros com estômagos simples (p. ex., cavalos), o ceco é grande e é um importante reservatório de fermentação bacteriana; mas em carnívoros, esse órgão é pequeno. Em todos os mamíferos domésticos, o ceco tem quantidade substancial de nódulos linfáticos dispersos por todo o seu comprimento (Fig. 10.56). Os nódulos linfáticos são especialmente numerosos em torno do óstio ileal (a abertura do íleo para o ceco ou cólon) em porcos, ruminantes e cães; mas em cavalos e gatos, os nódulos linfáticos estão concentrados nas proximidades do ápice do ceco.



FIGURA 10.57 Ceco (porco). Túnica mucosa (A); submucosa cheia de tecido adiposo branco (B); camadas circular interna (C) e longitudinal externa (D) da túnica muscular; serosa (E). Hematoxilina e eosina ($\times 48$).

Cólon

A mucosa do cólon é substancialmente mais espessa do que a mucosa do intestino delgado, por causa do maior comprimento das glândulas intestinais. Considerando a inexistência de vilosidades, a superfície mucosa é lisa (Fig. 10.58). Há maior número de células caliciformes, em comparação com o que ocorre no intestino delgado. Com frequência a submucosa está distendida por tecido linfático, que também danifica a lâmina muscular. Nesses casos, as glândulas intestinais podem se prolongar até a submucosa.

Em porcos e cavalos, a camada longitudinal externa das tunicas musculares do ceco e cólon forma grandes faixas musculares planas que contêm numerosas fibras elásticas, as **tênias do ceco** e as **tênias do colo**. No ceco e cólon ventral de cavalos, essas estruturas têm mais fibras elásticas do que células musculares lisas.

Reto

Como ocorre no ceco e no cólon, a mucosa do **reto** é lisa e, exceto pelo maior número de células caliciformes, as estruturas



FIGURA 10.58 Cólon (porco). Túnica mucosa com glândulas intestinais contendo numerosas células caliciformes (A); lâmina própria (B); lâmina muscular (C). Hematoxilina e eosina ($\times 200$).

básicas são semelhantes. Em cavalos e bovinos, a parede retal é mais espessa que a parede do cólon. Em carnívoros, a camada longitudinal externa da túnica mucosa é espessada. As fibras elásticas são mais conspícuas no reto de cavalos e bovinos e menos saliente no reto de ovinos e caprinos. A camada longitudinal externa da túnica mucosa contém mais fibras elásticas do que a camada circular interna. A parte cranial do reto é coberta por uma serosa, enquanto a parte retroperitoneal é circundada por uma adventícia, que se funde com a fáscia pélvica.

Próximo à sua junção com o canal anal, a mucosa retal em ruminantes se dispõe em pregas longitudinais, as **colunas retais** (*columnae rectales*). Todos os mamíferos domésticos apresentam um extenso plexo venoso na lâmina própria dessa região do reto. Em cães, aproximadamente 100 nódulos linfáticos solitários são uma característica saliente do reto. Essas formações também são visíveis a olho nu, por causa das depressões em forma de fosseta, as **depressões retais**, na mucosa suprajacente aos nódulos linfáticos.

Canal anal

O canal anal é o segmento terminal do trato digestivo, e na **linha anorretal** o epitélio colunar simples do reto muda abruptamente para epitélio escamoso estratificado não queratinizado (Fig. 10.59). Também na junção anorretal, termina a lâmina muscular do reto.

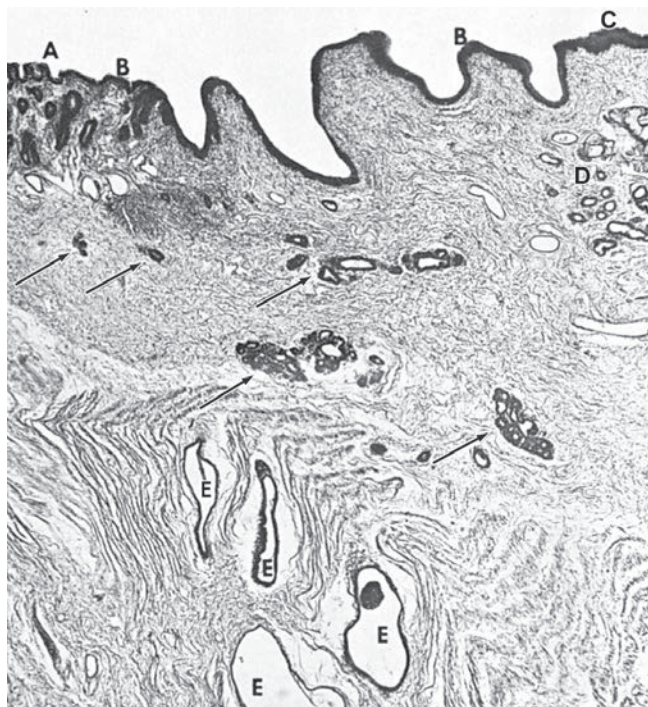


FIGURA 10.59 Reto e canal anal (cão). Reto (A); canal anal (B); pele (C) com glândulas sudoríparas e sebáceas (D); veias (E); glândulas anais (setas). Hematoxilina e eosina ($\times 66$). (De Adam WS, Calhoun ML, Smith EM, et al. *Microscopic Anatomy of the Dog: A Photographic Atlas*. Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1970.)

A mucosa do canal anal é lisa e não exibe glândulas em ruminantes e cavalos. Em porcos e carnívoros, a mucosa anal se divide em três zonas distintas: (1) zona colunar (*zona columnaris ani*), (2) zona intermediária (*zona intermedia*) e (3) zona cutânea (*zona cutanea*). A **zona colunar** contém pregas longitudinais, as **colunas anais**, entre as quais existem sulcos, os **seios anais**. A **zona intermediária** é uma tira estreita entre a zona colunar e a zona cutânea. A mucosa das zonas colunar e intermediária é revestida por epitélio escamoso estratificado não queratinizado; glândulas sudoríparas tubuloalveolares modificadas, as **glândulas anais**, ocupam a própria-submucosa. As glândulas anais produzem uma secreção lipídica em gatos e cães (Fig. 10.59) e uma secreção mucosa em porcos. A **zona cutânea** começa na **linha anocutânea**, onde o epitélio escamoso estratificado não queratinizado muda abruptamente para uma forma queratinizada, assinalando o início da zona cutânea. A zona cutânea é revestida por epitélio escamoso estratificado queratinizado. Em carnívoros, os dutos provenientes dos **sacos anais** (**seios para-anais**) se abrem na junção entre as zonas intermediária e cutânea. Os sacos e dutos anais são evaginações bilaterais da mucosa anal. Em cães, a mucosa da parte mais externa da zona cutânea, nas proximidades da junção com a pele, contém grandes glândulas sebáceas modificadas, as **glândulas circum-anais**. Os sacos anais e suas glândulas associadas e as glândulas circum-anais serão discutidos juntamente ao tegumento no Capítulo 16.

A camada longitudinal externa da túnica muscular do reto termina na junção anorretal. A camada circular interna continua pelo saco anal e termina no músculo esfíncter anal interno. O músculo esfíncter anal externo, que está constituído por músculo esquelético com arranjo circular, recobre o músculo esfíncter anal interno.

FÍGADO

O fígado é a maior glândula do corpo, caracterizado por exercer funções inúmeras e complexas: excreção (produtos inúteis), secreção (bile), armazenamento (lipídios, vitaminas A e B, glicogênio), síntese (fibrinogênio, globulinas, albumina, fatores da coagulação), fagocitose (matéria particulada estranha), destoxificação (agentes farmacológicos lipossolúveis), conjugação (substâncias tóxicas, hormônios esteroides), esterificação (ácidos graxos livres até triglicerídios), metabolismo (proteínas, carboidratos, lipídios, hemoglobina, agentes farmacológicos) e hemopoese (no embrião e, potencialmente, no adulto). É vital entender a estrutura do fígado, para que esses processos possam ser interpretados.

Cápsula e estroma

Cada lobo hepático está revestido por uma serosa típica (peritônio visceral) suprajacente a uma delgada cápsula de tecido conjuntivo. O tecido conjuntivo da cápsula se estende até os lobos hepáticos, na forma de tecido conjuntivo interlobular, para circundar os lóbulos hepáticos individuais e dar sustentação aos sistemas vasculares e aos dutos biliares. Uma delicada rede de fibras reticulares circunda as células e sinusoides. Células musculares lisas podem estar presentes na cápsula e no tecido conjuntivo

interlobular. Esse tecido é escasso e difícil de visualizar (Fig. 10.60), exceto em porcos, que exibem nítidos septos de tecido conjuntivo interlobular (Fig. 10.61). Essa diferença explica a natureza mais endurecida do fígado suíno utilizado na alimentação, ao contrário do que ocorre com o fígado bovino.

Áreas expandidas de tecido conjuntivo interlobular que sustentam (a) um **vaso linfático**, (b) ramos da **artéria hepática**, (c) ramos da **veia porta** e (d) um **duto biliar** surgem ao longo de qualquer secção do fígado. Esses grupos de vasos e dutos, juntamente com o tecido conjuntivo de sustentação, são chamados **canais portais** ou **áreas portais** (Figs. 10.60 e 10.62).

Parênquima

As lâminas hepáticas consistem em fileiras de **hepatócitos**. Os hepatócitos exibem seis ou mais superfícies que são de três tipos diferentes: (1) superfícies microvilosas que ficam voltadas para o espaço perissinusoidal; (2) superfícies canaliculares que margeiam os canálculos biliares; e (3) superfícies de contato entre hepatócitos adjacentes, onde as membranas celulares em aposição podem ter junções estreitas e desmossomos (Fig. 10.63).

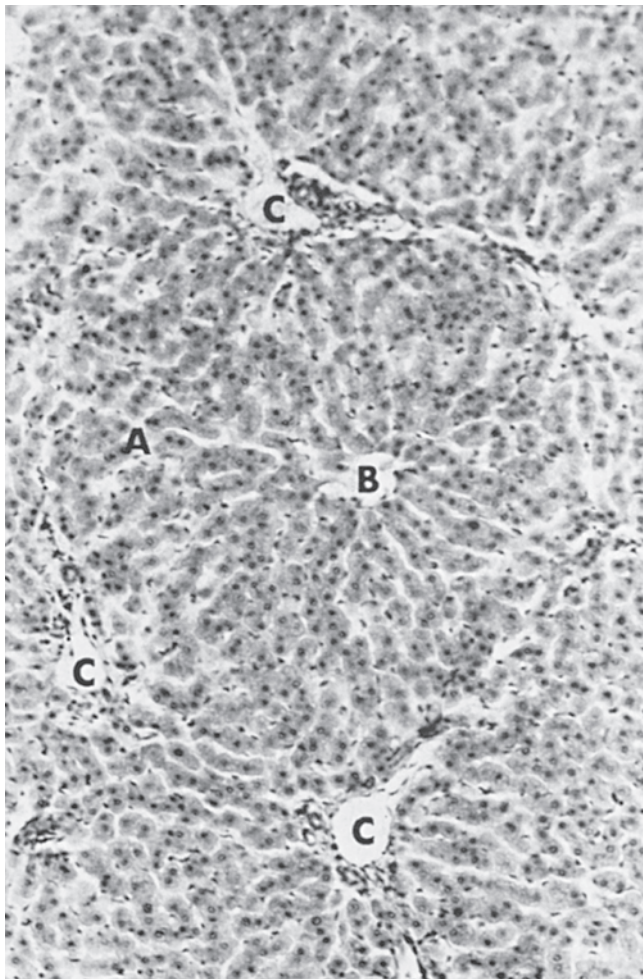


FIGURA 10.60 Fígado (bezerro). O lóbulo (A) com uma veia central (B) não está separado dos lóbulos adjacentes por tecido conjuntivo, como no caso do porco na Figura 10.61. Vênulas portas interlobulares (C) em canais (áreas) portais. Hematoxilina e eosina ($\times 80$).



FIGURA 10.61 Fígado (porco). Lóbulos hepáticos (A); canal portal (B); ramo da veia porta (C); tecido conjuntivo interlobular (setas). Tricromo ($\times 30$). (De Stinson AW, Brown EM. *Veterinary Histology Slide Sets*. East Lansing, MI: Michigan State University, Instructional Media Center, 1970.)

Os hepatócitos são ainda caracterizados por um núcleo esférico de localização central com um ou mais nucléolos conspícuos e aglomerados dispersos de heterocromatina. Ocasionalmente, são observadas células binucleadas. O aspecto do citoplasma dos hepatócitos varia dentro de limites amplos, dependendo de mudanças nutricionais e funcionais. Mitocôndrias são abundantes, e em geral o complexo de Golgi está nas proximidades do canálculo biliar, mas pode ter posicionamento justanuclear. Há

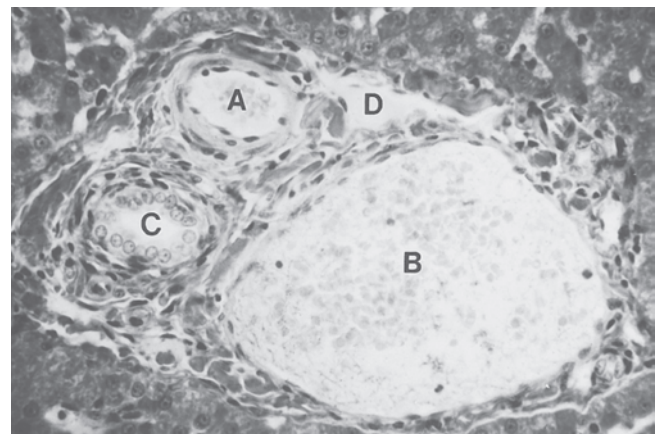


FIGURA 10.62 Fígado (porco). Canal (área) portal. Ramo da artéria hepática (A); ramo da veia porta (B); duto biliar (C); capilar linfático (D). Hematoxilina e eosina ($\times 200$).

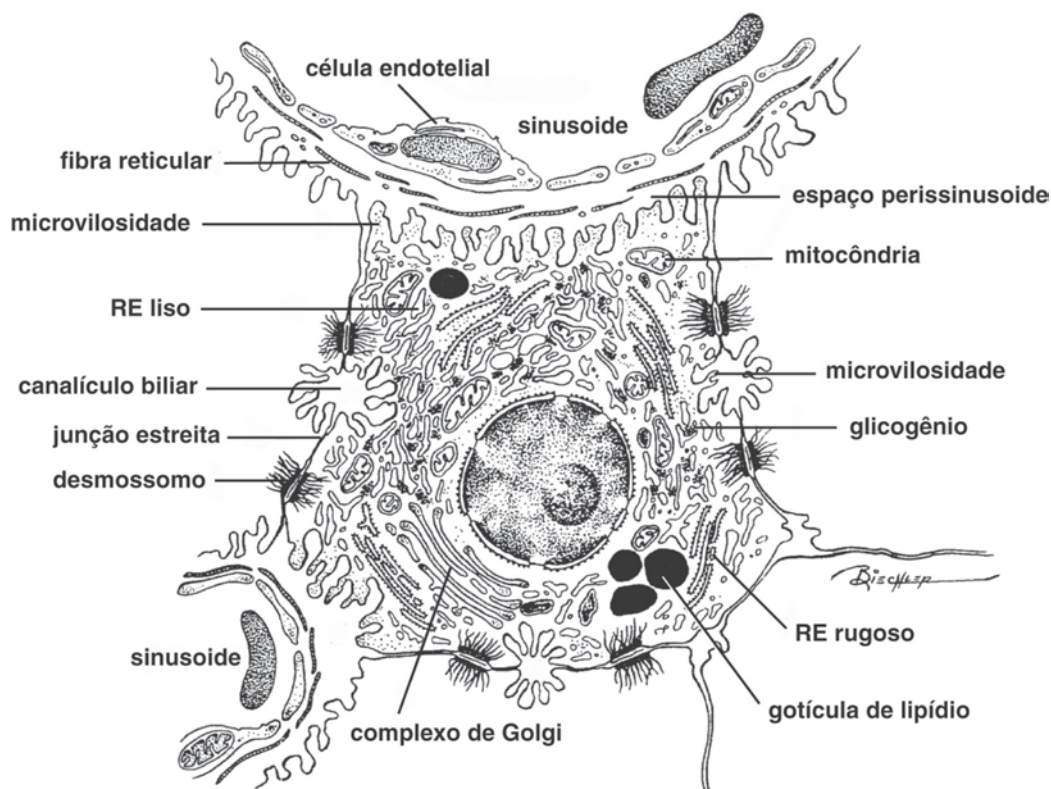


FIGURA 10.63 Ilustração baseada em micrografia eletrônica de um hepatócito e estruturas adjacentes.

numerosos lisossomos, aglomerados de ribossomos livres e RER e REL bem desenvolvidos, que frequentemente demonstram intercontinuidade. No nível ultraestrutural, observa-se glicogênio na forma de grânulos densos numa configuração em roseta. Em preparações histológicas de rotina, as áreas ricas em glicogênio têm aspecto granuloso ou surgem como espaços vazios de formas irregulares, enquanto os locais ocupados por lipídios são visualizados como vacúolos redondos. Pigmentos biliares podem ser observados como finos grânulos amarelos por todo o citoplasma dos hepatócitos normais. Em preparações citológicas coradas com corante de Wright, os pigmentos biliares são grânulos azul-esverdeados localizados tanto dentro como fora dos hepatócitos.

Um corpo considerável de evidências indica que nem todos os hepatócitos podem ser funcionalmente idênticos, mas em vez disso, certos padrões enzimáticos e sistemas metabólicos podem estar relacionados à posição da célula no interior do lóbulo. Embora em geral se considere que a atividade metabólica dos hepatócitos esteja intimamente associada à irrigação sanguínea, ainda está por ser resolvida a extensão em que hepatócitos são similares ou diferentes com relação a sistemas metabólicos, suscetibilidade a insultos e necessidades nutricionais.

Canalículos biliares e dutos biliares

Os hepatócitos absorvem bilirrubina (o principal pigmento biliar) do sangue, conjugam esse pigmento e o secretam como um dos componentes da bile. Sais biliares, proteína e colesterol são os demais componentes.

A bile é secretada em **canalículos biliares**, que são canais diminutos (0,5 a 1,0 μm de diâmetro) entre hepatócitos justapostos (Figs. 10.63 e 10.64). Os canalículos são espaços intercelulares expandidos marginados por membranas celulares com microvilosidades curtas que se projetam para o lúmen. Junções estreitas impedem que a bile escape para o estreito espaço intercelular adjacente aos canalículos.

A bile flui pelos canalículos biliares na direção da periferia do lóbulo clássico, onde penetra em pequenos **dúctulos biliares** revestidos por epitélio cuboide simples. Os dúctulos biliares se juntam a **dutos biliares interlobulares** localizados nos canais portais. Esses dutos são revestidos por epitélio cuboide simples ou colunar simples. Os dutos biliares interlobulares convergem para formar progressivamente **dutos intra-hepáticos** mais calibrosos, que por fim deixam os lobos hepáticos através dos **dutos hepáticos**. As vias biliares extra-hepáticas são compostas pelos dutos hepáticos, o duto cístico, o duto biliar e a vesícula biliar. Dutos hepáticos drenam os lobos hepáticos individuais. O **duto cístico** drena a vesícula biliar (ausente em cavalos). Os dutos hepáticos e o duto cístico se unem para formar o **duto biliar**, que esvazia no duodeno. Todas as vias biliares extra-hepáticas estão revestidas por epitélio colunar simples alto.

Irrigação sanguínea

A vascularidade do fígado está diretamente relacionada às suas inúmeras funções. O fígado possui dupla irrigação sanguínea. A **veia porta** conduz o sangue dos intestinos e órgãos associados, e

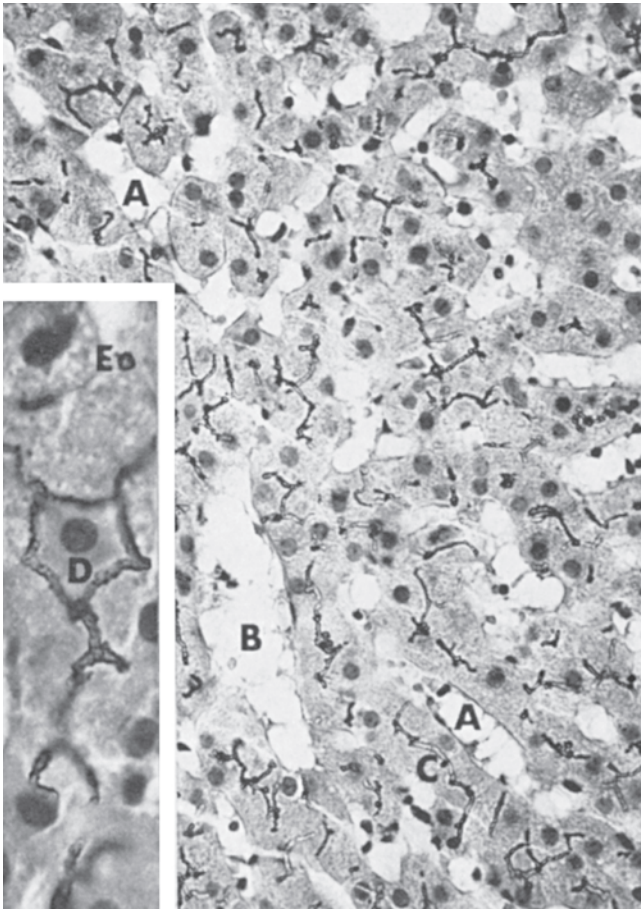


FIGURA 10.64 Fígado (porco). Sinusoides (A); veia central (B); lâminas hepáticas com canálculos biliares entre as células (C). Corante de prata ($\times 300$). Detalhe: canálculos biliares circundando um hepatócito (D) e uma secção transversal de um canálculo biliar (E). Corante de prata ($\times 768$).

a **artéria hepática** irriga as células hepáticas com sangue oxigenado. Esses vasos entram no fígado por um hilo, denominado porta, em sua superfície visceral. Ramos (*rami*) desses dois vasos penetram nos lobos, onde se ramificam e acompanham o tecido conjuntivo interlobular. Os pequenos ramos no interior do canal portal são chamados **vênula portal interlobar** e **arteríola hepática interlobular** (Fig. 10.62).

As vênulas portais interlobulares dão origem a pequenos ramos, chamados às vezes de vênulas distributivas, que formam o eixo do ácino hepático. Vênulas terminais curtas surgem das vênulas distributivas e terminam diretamente nos sinusoides. Quase todo o sangue trazido pelas arteríolas hepáticas interlobulares entra num plexo capilar no interior do canal portal e no tecido conjuntivo interlobular; apenas pequena parte do sangue chega aos sinusoides diretamente através das arteríolas terminais.

Os **sinusoides hepáticos** são capilares sanguíneos, localizados entre lâminas hepáticas, que avançam através do lóbulo transportando o sangue de ramos terminais da arteríola hepática interlobular e da vênula portal interlobular até a veia central. Com frequência, os sinusoides se comunicam entre si via interrupções nas lâminas. Esse arranjo ramificante assegura que hepatócitos têm pelo menos uma superfície adjacente a um si-

nusóide. Os sinusoides são revestidos por dois tipos de células: células endoteliais e **macrófagos estrelados** (células de Kupffer) (Fig. 10.65).

O endotélio sinusóide poroso repousa numa lâmina basal descontínua (Fig. 10.63). As células endoteliais contêm pequenos poros desprovidos de diafragmas. Os poros são também pequenos, para permitir o trânsito das células sanguíneas, mas o plasma sanguíneo pode fluir livremente através dessas aberturas. O endotélio está separado dos hepatócitos por um espaço, o **espaço perissinusóide** (de Disse). Microvilosidades dos hepatócitos se estendem desde o espaço perissinusóide, onde são banhadas em plasma, o que permite uma troca direta de substâncias entre o sangue e hepatócitos. Os sinusoides do fígado dos ruminantes diferem daqueles descritos anteriormente, visto que o endotélio não tem poros e a lâmina basal é contínua.

Macrófagos estrelados estão disseminados entre as células endoteliais sinusoides, frequentemente remetendo longos pseudópodos através dos poros endoteliais ou entre as células.

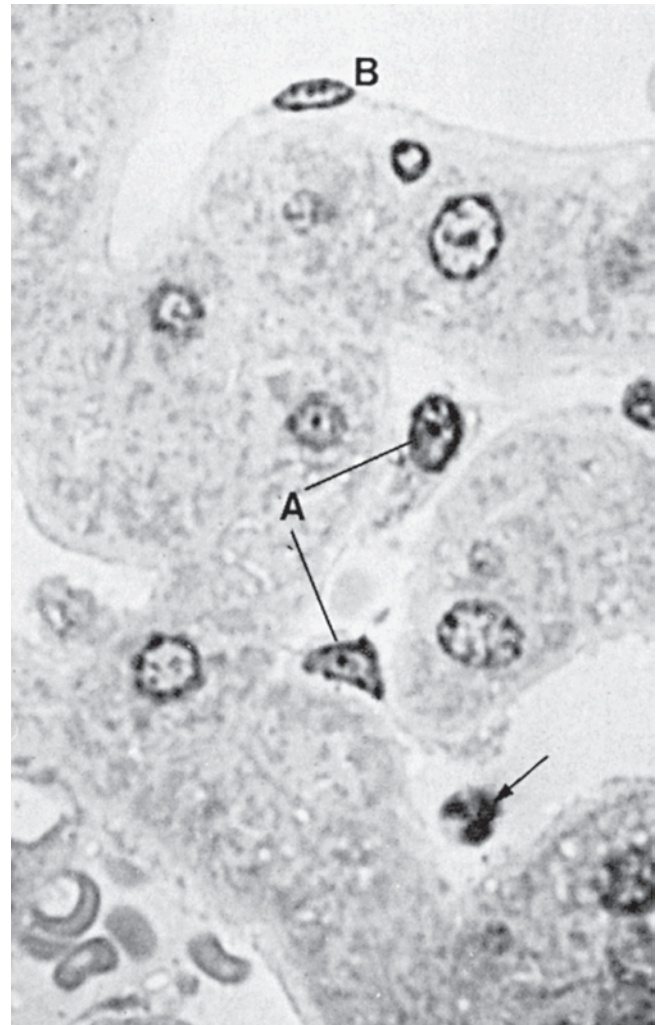


FIGURA 10.65 Lâminas e sinusoides hepáticos (gato). Dois macrófagos estrelados (células de Kupffer) (A) e uma célula endotelial (B) compreendem as células de revestimento dos sinusoides. Observe os eritrócitos (abaixo, à esquerda) e um neutrófilo (seta), Epon. Azul de toluidina ($\times 1.600$).

Essas células altamente fagocíticas são derivadas dos monócitos sanguíneos e, como tais, são componentes do sistema monócítico-macrofágico.

Além das microvilosidades dos hepatócitos, o espaço perisinusoide contém fibras reticulares além de **adipócitos perissinusoides**. Acredita-se que essas células armazenem vitamina A e sintetizem colágeno tipo III depois de alguma lesão ao fígado.

O sangue nos sinusoides deixa o lóbulo através da **veia central** (Figs. 10.60 e 10.66). As veias centrais são revestidas por endotélio que repousa sobre uma delgada adventícia. As veias centrais se conectam com **veias sublobulares** na periferia dos lóbulos. As veias sublobulares se unem para formar progressivamente veias mais calibrosas que terminam formando as **veias hepáticas**, que drenam diretamente na veia cava caudal.

Linfa e vasos linfáticos

No fígado, a linfa é formada no espaço perissinusosoide. A linfa flui na direção da periferia do lóbulo e penetra nos espaços intercelulares do canal portal e do tecido conjuntivo interlobu-

lar. Nesse local, a linfa se difunde até o interior dos capilares linfáticos no interior dos canais portais. Ela é transportada dos canais portais por vasos linfáticos mais calibrosos; a linfa deixa o fígado pela veia porta. Esses vasos linfáticos drenam para os nódulos linfáticos hepáticos.

Lóbulo hepático clássico – a unidade anatômica do fígado

O nítido delineamento permitido pelo abundante tecido conjuntivo interlobular no fígado de porcos levou à identificação de **lóbulos hepáticos** (**lóbulos hepáticos clássicos**). Essa unidade morfológica é organizada em torno da veia central (Figs. 10.60, 10.61 e 10.67). O lóbulo consiste em um prisma poliédrico de tecido hepático e que mede cerca de 2 mm de comprimento e 1 mm de largura. Numa secção transversal, os perfis desse lóbulo assumem uma forma aproximadamente hexagonal, e os sinusoides convergem da periferia para a veia central, na qual esvaziam. Canais portais estão presentes em cerca de três dos seis ângulos do lóbulo. O parênquima localizado entre os canais portais e a veia central consiste em células arranjadas em lâminas ou placas ramificantes (Fig. 10.66). As lâminas têm espessura de uma célula e as superfícies livres das células ficam voltadas para os sinusoides. Está presente ao longo de todas as lâminas uma rede anastomosante de canalículos biliares, formados pelas membranas celulares dos hepatócitos justapostos (Fig. 10.64).

Lóbulo portal e o ácino hepático – unidades funcionais do fígado

O **lóbulo portal** é uma unidade funcional desenvolvida para enfatizar a função exócrina (secreção de bile) do fígado. O lóbulo portal é definido como uma área triangular constituída do pa-

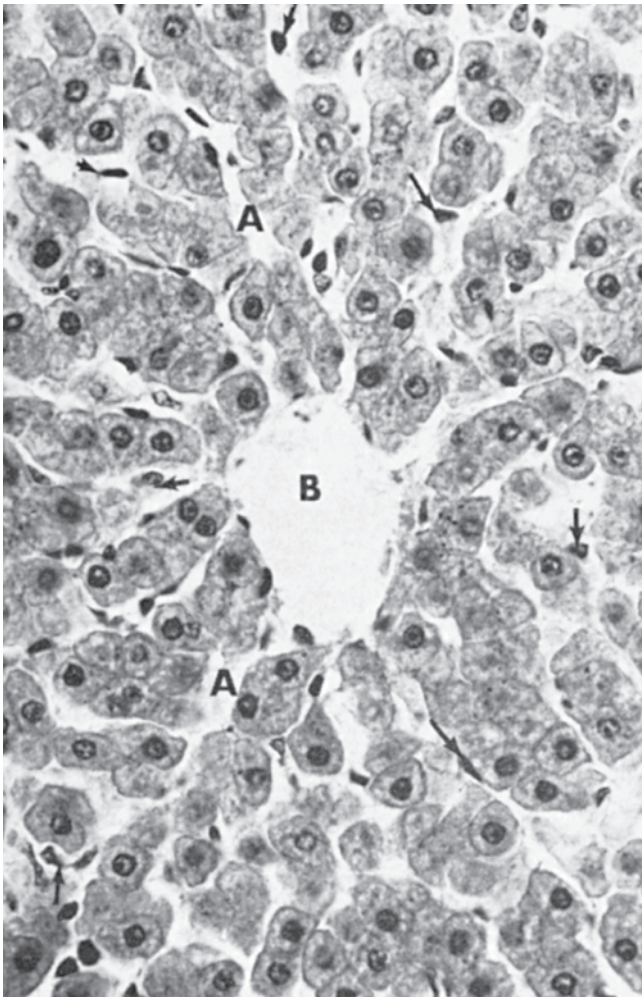


FIGURA 10.66 Fígado (bezerro). Sinusoides hepáticos (A); veia central (B); macrófagos estrelados (células de Kupffer) (setas). Hematoxilina e eosina (× 384).

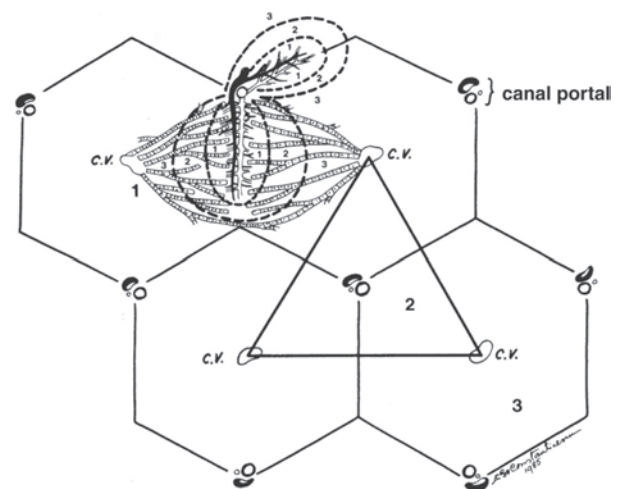


FIGURA 10.67 Desenho esquemático das unidades funcionais do fígado em relação à unidade anatômica (lóbulo clássico). **1.** Ácino hepático com três zonas em cada lado do eixo vascular. **2.** Lóbulo portal com um duto biliar interlobular (na área portal) como eixo e uma veia central em cada ponta do triângulo. **3.** Lóbulo hepático clássico (unidade anatômica) com a veia central em seu eixo.

rênquima de três lóbulos clássicos, que é drenado pelo dútulo biliar no canal portal. Assim, o eixo (centro) do lóbulo portal é o dútulo biliar interlobar no canal portal, e os ângulos periféricos são as veias centrais dos três lóbulos adjacentes (Fig. 10.67).

O **ácino hepático** é uma unidade funcional que descreve a irrigação vascular para o parênquima. O ácino hepático é uma área aproximadamente losangular composta por parte de dois lóbulos clássicos irrigados por ramos terminais da vênula portal interlobular e da artéria hepática interlobular. Os vasos sanguíneos avançam em ângulo reto desde um canal portal entre dois lóbulos hepáticos, para formar o eixo do ácino, e as duas veias centrais se situam nos dois pontos opostos do losango (Fig. 10.67). Foram identificadas no ácino hepático três zonas pouco definidas. A **zona 1** é a mais próxima do eixo vascular do ácino. Nesta zona, os hepatócitos recebem excelente aporte de nutrientes e oxigênio e são metabolicamente mais ativos; as células também podem ser as primeiras a serem expostas a substâncias tóxicas que penetrem no fígado. A **zona 2** tem atividade intermediária, ao passo que a **zona 3** margeia a veia central e é a menos favoravelmente situada, com relação ao aporte de oxigênio e nutrientes.

VESÍCULA BILIAR

A bile produzida pelo fígado é *armazenada* na vesícula biliar e *concentrada* pela reabsorção de água e sais inorgânicos. No estado concentrado (vazio), a mucosa da vesícula biliar fica arranjada em numerosas pregas (*plicae*). À medida que a vesícula vai se enchendo e sofre expansão, as pregas têm a tendência de se achatar, resultando numa superfície mucosa mais lisa. Um epitélio colunar simples alto reveste a superfície luminal da vesícula biliar e se estende em **criptas** mucosas, pequenos divertículos epiteliais que, em alguns casos, dão a impressão de serem glândulas (Fig. 10.68). Dois tipos de células colunares estão localizados no epitélio da vesícula biliar. O tipo mais numeroso é a célula “clara”, que tem citoplasma pálido e com densidade uniforme. O citoplasma da região apical contém vesículas, mas não exibe organelas. Corpos eletrondensos com delineamento regular ocorrem no citoplasma subapical e supranuclear. As células “escuras”, menos numerosas, estão dispersas entre as células claras. Essas células escuras têm perfil estreito e contêm um citoplasma denso e escuro com poucas organelas e um núcleo que é mais heterocromático do que o núcleo das células claras. A superfície das células epiteliais está coberta por microvilosidades, e junções estreitas (zônulas ocludentes) entre células adjacentes impedem o trânsito intercelular de líquidos do lúmen do órgão. Células caliciformes são características do epitélio de algumas espécies, como bovinos, e leucócitos globulares podem ser encontrados no epitélio de gatos. Células endócrinas, possivelmente do sistema APUD (caracterizado pela captação e descarboxilação de precursores de aminas), foram descritas no epitélio da vesícula biliar de bovinos.

A própria-submucosa (não existe uma lâmina muscular) compõem-se de tecido conjuntivo frouxo. Frequentemente está presente tecido linfático, seja difuso ou nodular. Em algumas espécies, em particular ruminantes, existem glândulas na própria-submucosa. Essas glândulas podem ser serosas ou mucosas, dependendo da es-

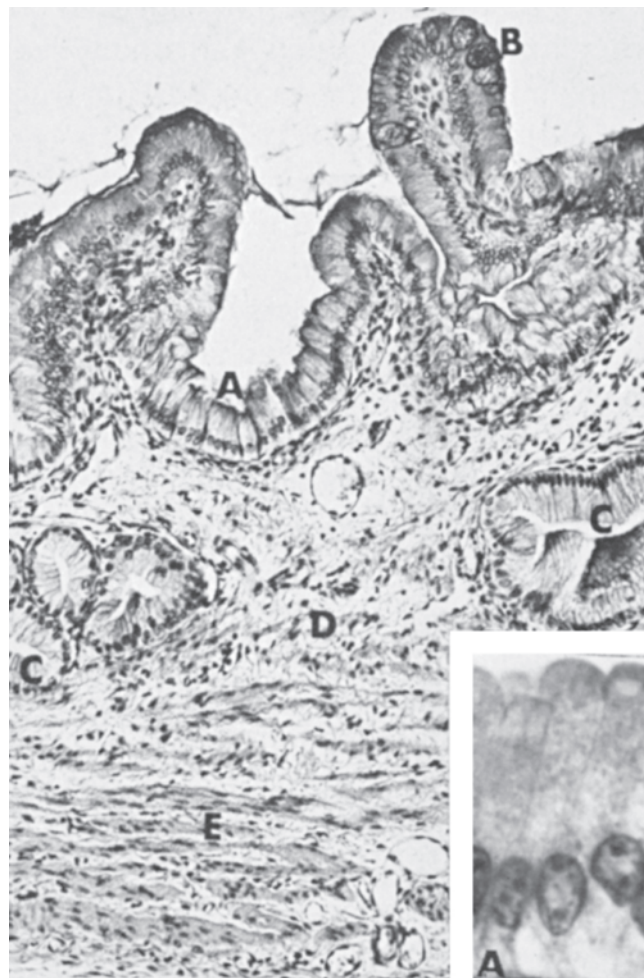


FIGURA 10.68 Vesícula biliar (cão). Epitélio colunar simples (A); células caliciformes (B); seções transversais de criptas mucosas (C); própria-submucosa (D); túnica muscular (E). Hematoxilina e eosina ($\times 120$). Detalhe: revestimento com epitélio colunar simples. Hematoxilina e eosina ($\times 768$).

pécie, do indivíduo ou da localização na mucosa (Fig. 10.69). A túnica muscular consiste em feixes delgados de células musculares lisas que em geral avançam numa direção circular. O músculo é enervado tanto por axônios simpáticos como parassimpáticos.

As paredes dos dutos hepáticos, císticos e biliares são compostas das mesmas túnicas existentes na vesícula biliar.

PÂNCREAS

O pâncreas é uma glândula tubulocrina composta, lobulada e encapsulada, que contém tanto parte exócrina como endócrina (Fig. 10.70). A função da parte exócrina é produzir uma série de enzimas, como amilase, lipase e tripsina, que atuam nos produtos da digestão gástrica ao chegarem ao duodeno. A parte endócrina, composta pelas ilhotas pancreáticas (Fig. 10.71), produz principalmente insulina e glucagon. A estrutura histológica das ilhotas será discutida no Capítulo 15.

O parênquima do pâncreas está separado por lóbulos distintos por um estroma de tecido conjuntivo. Cada lóbulo se compõe de unidades secretórias e dutos intralobulares.

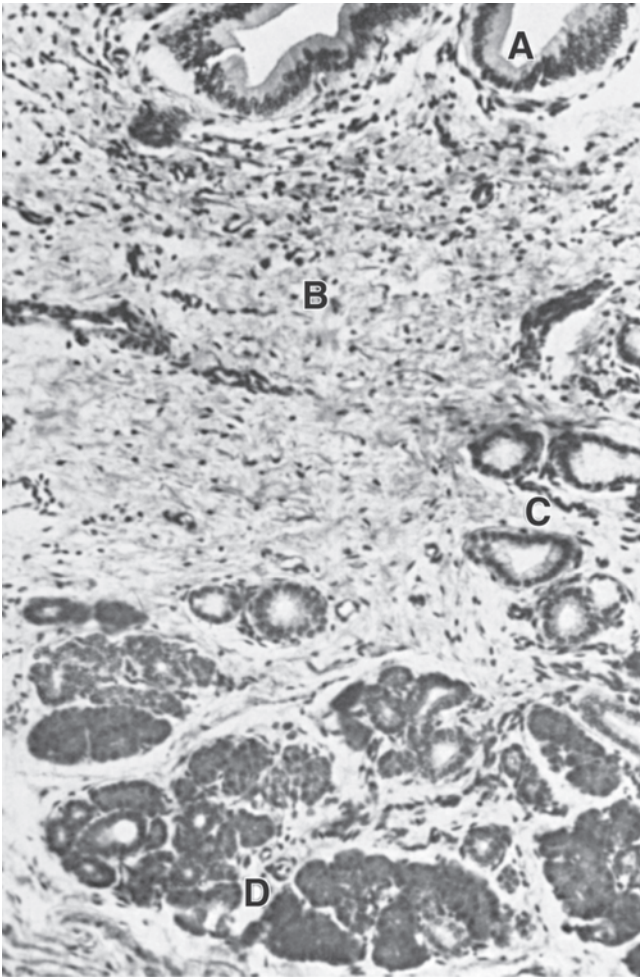


FIGURA 10.69 Vesícula biliar (grande ruminante). Epitélio colunar simples (A); própria-submucosa (B); glândulas mucosas (C); glândulas serosas (D). Hematoxilina e eosina ($\times 120$).

As unidades secretórias do pâncreas são tubuloacinares, com pequeno lúmen. A parte tubular é mais conspícua em ruminantes. Em geral, as células epiteliais glandulares têm forma piramidal, com um núcleo esférico perto da base das células (Figs. 10.72 e 10.73). O citoplasma que circunda o núcleo é intensamente basofílico e contém grande RER e numerosas mitocôndrias. A região apical das células contém grânulos de zimógeno eosinofílicos envolvidos por membrana e preenchidos com as proenzimas sintetizadas no RER. Um grande complexo de Golgi se localiza entre o núcleo e os grânulos de zimógeno. As células acinares possuem receptores para **colecistocinina**, que é produzida por células endócrinas no intestino delgado e estimula a liberação de enzimas pancreáticas e também a contração da túnica muscular da vesícula biliar.

A unidade secretória tubuloacinar tem continuidade com um curto **duto intercalado**. Este duto começa com células achatadas que se estendem pelo lúmen do ácino; portanto, são conhecidas como **células centroacinares** (Fig. 10.73). Células centroacinares e células dutais intercaladas secretam bicarbonato e água quando estimulada pela **secretina**, um polipeptídeo. O bicarbo-

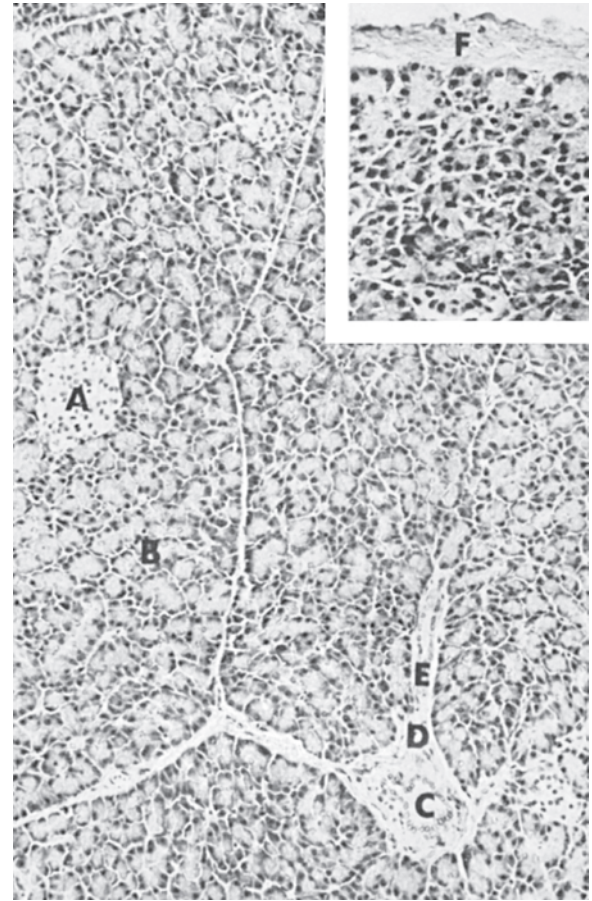


FIGURA 10.70 Pâncreas (porco). Ilhota pancreática (A); ácinos pancreáticos (B); duto interlobular (C) no tecido conjuntivo interlobular (D); duto intralobular (E). Hematoxilina e eosina ($\times 120$). Detalhe: cápsula de pâncreas de ovino (F). Hematoxilina e eosina ($\times 192$).

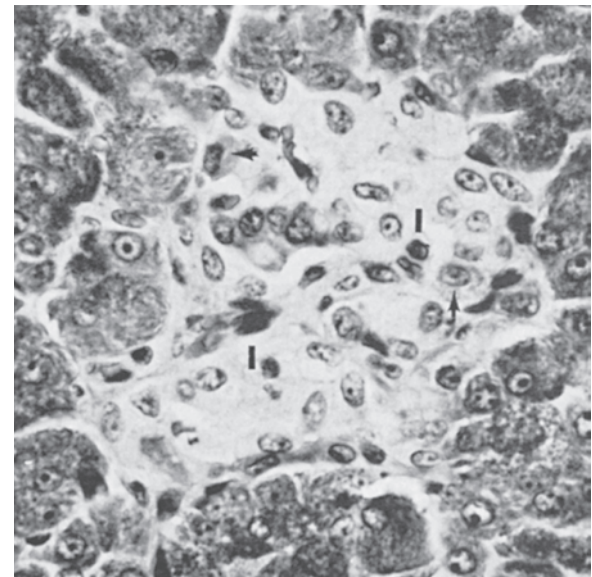


FIGURA 10.71 Ilhota pancreática circundada por ácinos pancreáticos (cão). Células A (setas); células B (I). Tricromo ($\times 450$).

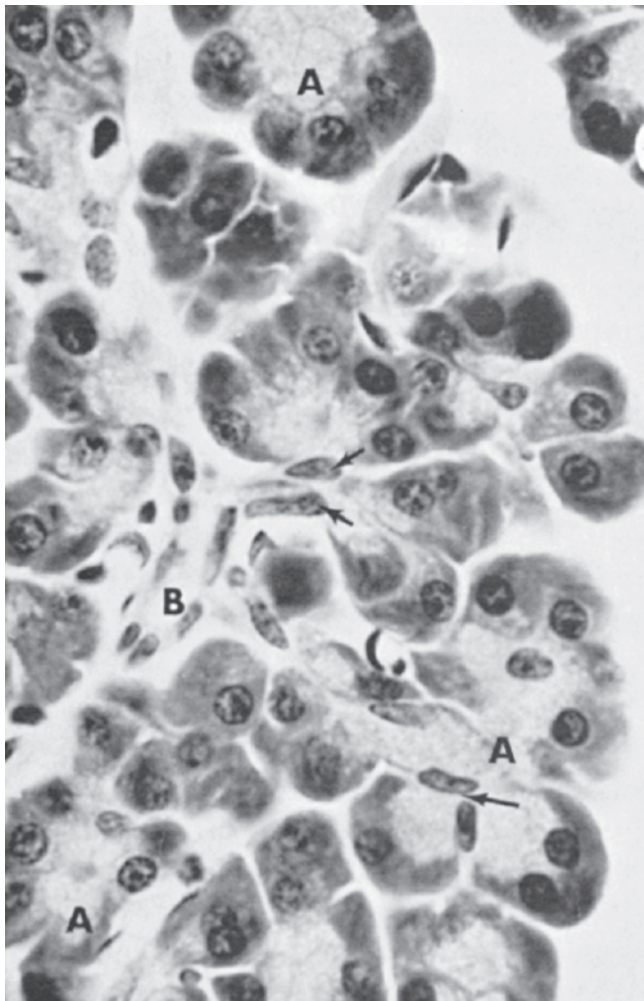


FIGURA 10.72 Pâncreas (cão). Ácinos pancreáticos (A); duto intercalado (B); células centroacinares (setas). Hematoxilina e eosina ($\times 768$).

nato eleva o pH do conteúdo intestinal, o que facilita a ação das enzimas digestivas intestinais. Dutos intercalados se unem a **dutos intralobulares**, que são revestidos por epitélio cuboide simples baixo. Os dutos intralobulares do pâncreas não são “estriados”, como ocorre nos dutos intralobulares da glândula salivar parótida. Os dutos intralobulares têm continuidade nos **dutos interlobulares** que são revestidos por epitélio colunar simples (Fig. 10.74). Os dutos interlobulares convergem até formarem o **duto pancreático** e o **duto pancreático acessório**; ambos esvaziam no duodeno. Células caliciformes podem estar presentes no epitélio dos dutos mais calibrosos.

O estroma do pâncreas consiste em uma cápsula delgada que dá origem a delicados septos de tecido conjuntivo separando os lóbulos. Frequentemente, estão presentes **corpúsculos lamelares (de Pacini)** no tecido conjuntivo interlobular do pâncreas de gatos.

SISTEMA DIGESTIVO AVIÁRIO

A cavidade oral é inteiramente revestida por um epitélio escamoso estratificado queratinizado. A própria-submucosa contém

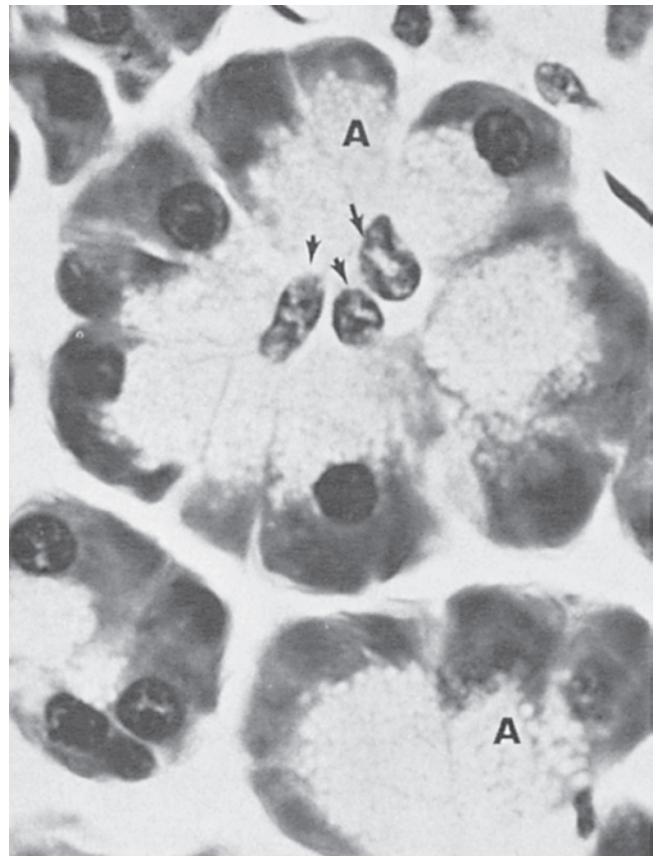


FIGURA 10.73 Ácino pancreático com três células centroacinares (setas). Grânulos de zimógeno (A). Hematoxilina e eosina ($\times 1.200$).

uma quantidade considerável de tecido linfático difuso e de glândulas salivares. A língua é revestida por um epitélio escamoso estratificado queratinizado e contém feixes de músculo esquelético, glândulas salivares linguais e um osso, o **osso entoglossos**. Papilas gustativas são observadas apenas na base da língua e no assoalho da cavidade oral. Todas as glândulas salivares são glândulas mucosas tubulares ramificadas com aberturas para uma cavidade comum, da qual um duto excretório conduz à cavidade oral.

O esôfago tem estrutura similar tanto cranialmente quanto caudalmente ao papo. O esôfago se caracteriza por um espesso epitélio escamoso estratificado queratinizado. A lâmina própria é um tecido conjuntivo frouxo que contém grandes glândulas mucosas. A lâmina muscular é composta de fibras musculares lisas longitudinalmente arranjadas. A submucosa consiste em uma delgada camada de tecido conjuntivo frouxo. A túnica muscular se compõe de uma camada circular interna espessa e de uma camada longitudinal externa delgada de músculo liso (Fig. 10.75).

O **papo** é um divertículo saculiforme do esôfago. Trata-se de um órgão de armazenamento onde o alimento ingerido é umedecido pelas secreções mucosas das glândulas esofágicas. A estrutura histológica do papo é semelhante à do esôfago, a diferença é que as glândulas se limitam a uma área próxima à sua junção com o esôfago.

A ave não possui um estômago glandular parecido com o dos mamíferos; em vez disso, possui dois órgãos distintos entre o esô-



FIGURA 10.74 Pâncreas (bode). Lóbulo pancreático (A); ilhota pancreática (B); duto intralobular (C); duto interlobular (D); duto pancreático (E). Hematoxilina e eosina (× 145).

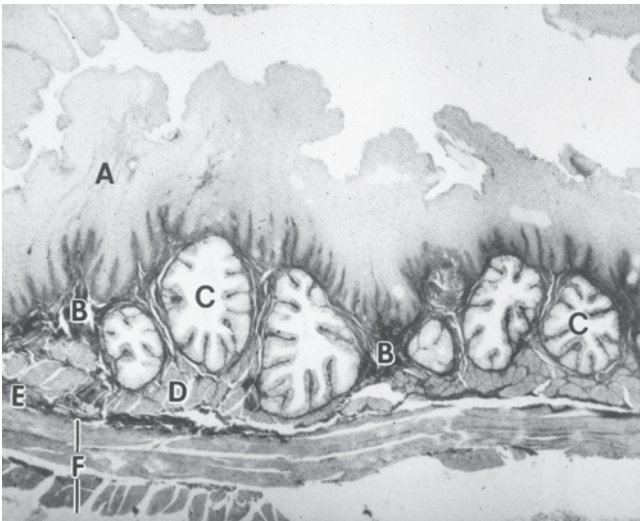


FIGURA 10.75 Esôfago (galinha). Epitélio escamoso estratificado queratinizado (A); lâmina própria (B); glândulas mucosas (C); lâmina muscular (D); submucosa (E); túnica muscular (F). Hematoxilina e eosina (× 45).

fago e o duodeno. O **proventrículo**, ou estômago “glandular”, e o **ventrículo**, ou estômago “muscular”, realizam muitas das funções do estômago dos mamíferos.

A mucosa do **proventrículo** se caracteriza por papilas macroscópicas com numerosas pregas (*plicae*) microscópicas de altura variável, e que estão dispostas concentricamente em torno do duto solitário que se abre no ápice de cada papila (Fig. 10.76). Um epitélio colunar simples reveste as pregas em três gerações de dutos das **glândulas proventriculares** (Fig. 10.76). As glândulas são revestidas por epitélio cuboide simples até colunar baixo, no qual as células adjacentes entram em contato direto apenas na sua metade basal, o que confere um aspecto serrilhado à superfície luminal. Apenas pode ser identificado um tipo celular (**células oxintopépticas**), e esse tipo de célula produz tanto pepsinogênio como ácido clorídrico. A lâmina própria é constituída por tecido conjuntivo frouxo típico. A lâmina muscular é dividida pelas glândulas proventriculares em uma camada interna muito fina e em uma camada externa espessa. Uma túnica muscular típica composta por duas camadas, consistindo inteiramente de músculo liso, subjaz ao tecido conjuntivo frouxo da submucosa muito delgada (Fig. 10.76). O proventrículo está revestido por uma **serosa** típica.

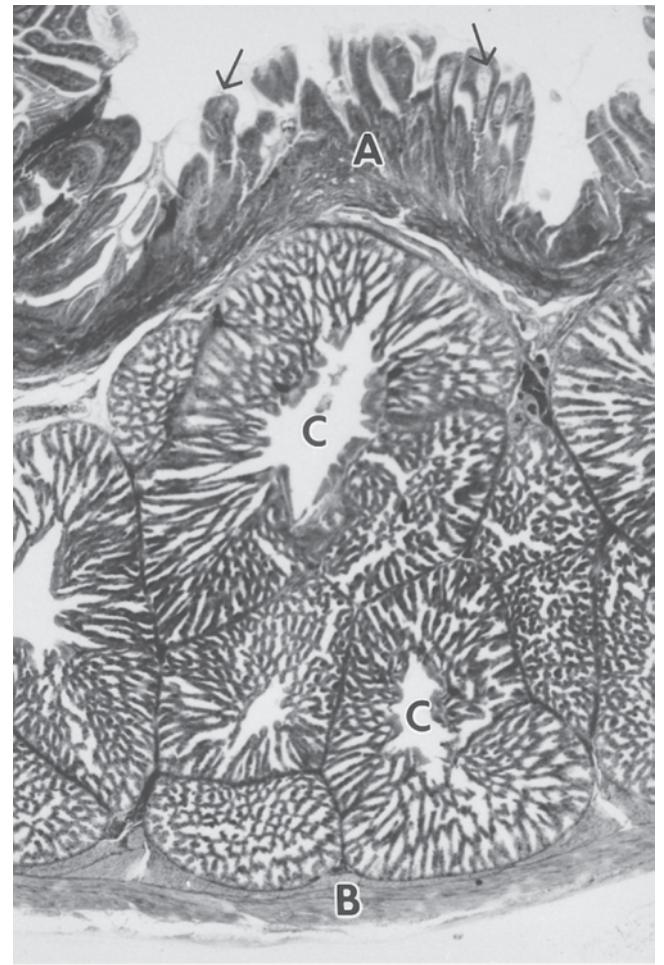


FIGURA 10.76 Proventrículo (galinha). Papila (A) com pregas (setas); túnica muscular (B); glândulas proventriculares (C). Hematoxilina e eosina (× 23).

O **ventrículo (moela)** é um órgão altamente muscular responsável pela trituração e maceração do material ingerido (Figs. 10.77 e 10.78). O revestimento do ventrículo é conhecido como **cutícula** ou **membrana coilina**. Coilina é um produto secretório produzido por glândulas mucosas e pelas células epiteliais superficiais; não é um estrato córneo. As glândulas formam aglomerados de bastonetes duros de coilina, que penetram na membrana e estão separados por coilina mole, produzida pelas células epiteliais superficiais. O epitélio superficial é do tipo colunar simples, enquanto o epitélio das glândulas mucosas tubulares ramificadas simples é do tipo cuboide simples. Os lúmens das glândulas estão cheios de um produto secretório que se cora intensamente em vermelho com corantes para ceratoialina. A lâmina própria e a submucosa são formadas por tecido conjuntivo frouxo. A lâmina muscular é muito descontínua. A túnica muscular consiste em uma camada simples espessa de células musculares lisas dispostas paralelamente, avançando desde duas aponeuroses no centro do órgão. A lâmina muscular está riscada por faixas de tecido conjuntivo denso. A túnica mais externa é uma serosa típica.

A estrutura histológica do **intestino delgado** é similar à do intestino delgado dos mamíferos. A lâmina própria e a submucosa contêm grandes quantidades de tecido linfático difuso e no-

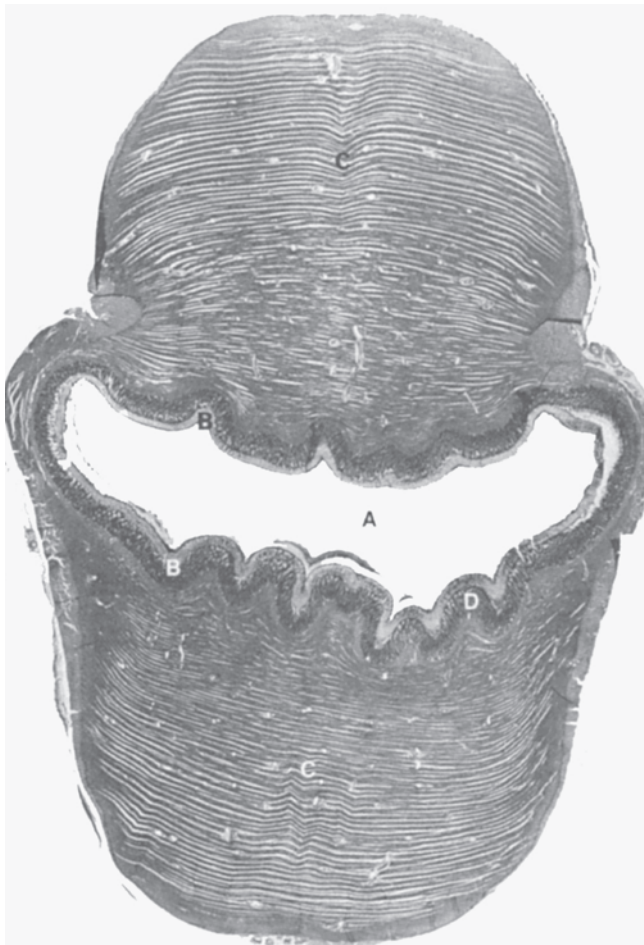


FIGURA 10.77 Ventrículo, moela (galinha). Lúmen (A); cutícula (B); músculo liso da túnica muscular (C); glândulas ventriculares tubulares ramificadas simples (D). Hematoxilina e eosina ($\times 10$).

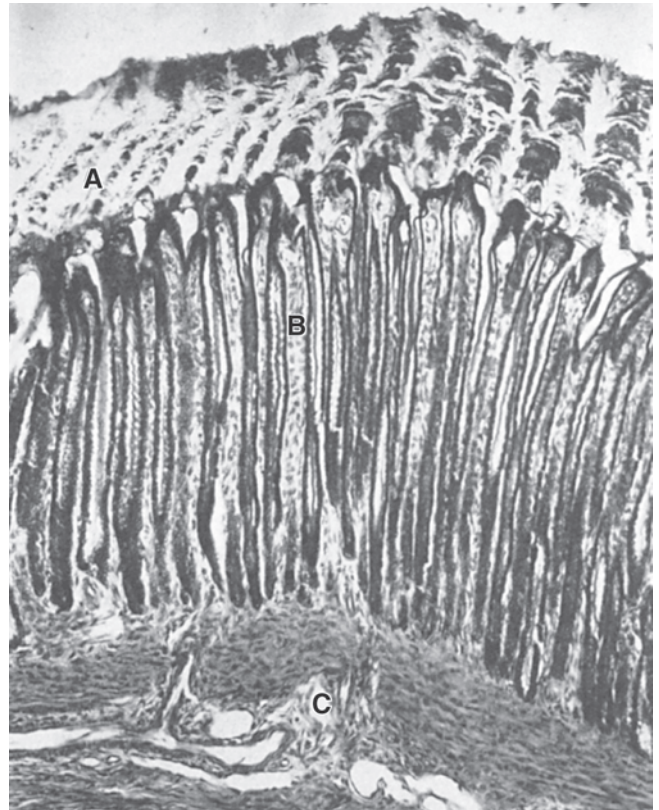


FIGURA 10.78 Ventrículo, moela (galinha). Cutícula (A); lâmina própria entre as glândulas ventriculares (B); submucosa (C). Tricromo ($\times 88$).

dular. Em geral, as glândulas submucosas do duodeno estão ausentes. A túnica muscular se compõe de camadas circulares internas e camadas longitudinais externas de músculo liso. A túnica mais externa é uma serosa típica.

Dois cecos se abrem no trato digestivo na junção do íleo e do reto. As três regiões desse órgão apresentam características histológicas ligeiramente diferentes. A parte proximal contém vilosidades conspícuas. Na ave adulta, grandes massas de tecido linfático difuso e nodular se infiltram pela lâmina própria e submucosa dessa parte, formando **tonsilas cecais** macroscopicamente visíveis. Na parte intermediária, as vilosidades são mais curtas e grossas, e estão presentes pregas mucosas. Os cecos distais não possuem vilosidades. O epitélio superficial da mucosa é do tipo colunar simples com células caliciformes.

O **reto**, uma parte do intestino grosso, estende-se desde o íleo até o coprodeu da cloaca. O reto se parece com o intestino delgado, visto que estão presentes vilosidades. Ocorre na lâmina própria e na submucosa um tecido linfático difuso e nodular disseminado.

A **cloaca** se divide em três partes – **coprodeu**, **urodeu** e **proctodeu** – por pregas transversais. Todas as três partes apresentam estrutura similar. Vilosidades estão presentes e o epitélio da mucosa é do tipo colunar simples. A **bolsa cloacal** se abre para o proctodeu.

As características histológicas do fígado, vesícula biliar e pâncreas exócrino da ave não são significativamente diferentes daquelas dos mesmos órgãos em mamíferos.

LEITURAS SUGERIDAS

- Adam WS, Calhoun ML, Smith EM, et al. Microscopic Anatomy of the Dog: A Photographic Atlas. Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1970:102.
- Akester AR. Structure of the glandular layer and koilin membrane in the gizzard of the adult domestic fowl (*Gallus gallus domesticus*). *J Anat* 1986;147:1–25.
- Boshell JL, Wilborn WH. Histology and ultrastructure of the pig parotid gland. *Am J Anat* 1978;152:447–465.
- Budsberg SC, Spurgeon TL. Microscopic anatomy and enzyme histochemistry of the canine anal canal. *Anat Histol Embryol* 1983;12:295–316.
- Chu RM, Glock RD, Ross RF. Gut-associated lymphoid tissue of young swine with emphasis on some epithelium of aggregated lymph nodules (Peyer's patches) of the small intestine. *Am J Vet Res* 1979;40:1720.
- Dyce KM, Sack WO, Wensing CJG. Textbook of Veterinary Anatomy. 3rd Ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2002.
- Gemmell RT, Heath T. Fine structure of sinusoids and portal capillaries in the liver of adult sheep and the newborn lamb. *Anat Rec* 1972;172:57–70.
- Gershon MD, Kirchgeßner AL, Wade PR. Functional anatomy of the enteric nervous system. In: Johnson LR, ed. Physiology of the Gastrointestinal Tract. 3rd Ed. New York: Raven Press, 1994;1:381.
- Herdt T. Regulation of gastrointestinal function. In: Cunningham JG, ed. Textbook of Veterinary Physiology. 3rd Ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2002.
- International Committee on Veterinary Gross Anatomical Nomenclature. Nomina Anatomica Veterinaria. 4th Ed. Ithaca, NY: International Committee on Veterinary Gross Anatomical Nomenclature, 1994.
- International Committee on Veterinary Histological Nomenclature. Nomina Histologica, 2nd Ed. revised. Ithaca, NY: International Committee on Veterinary Histological Nomenclature, 1994.
- Krstic RV. General histology of the mammal. New York: Springer-Verlag, 1985.
- Krstic RV. Ultrastructure of the mammalian cell. New York: Springer-Verlag, 1979.
- Madara JL, Trier JS. The functional morphology of the mucosa of the small intestine. In: Johnson LR, ed. Physiology of the Gastrointestinal Tract. 3rd Ed. New York: Raven Press, 1994;2:1577.
- McLelland J. A Color Atlas of Avian Anatomy. Philadelphia: WB Saunders Company, 1991.
- Noden DM, deLahunta A. The Embryology of Domestic Animals. Baltimore: Williams & Wilkins, 1985.
- Titkemeyer CW, Calhoun ML. A comparative study of the structure of the small intestines of domestic animals. *Am J Vet Res* 1955;16:152–157.
- Wünsche A. Anatomy of the liver lobule of pig. *Anat Histol Embryol* 1981;10:342.

Sistema urinário

JILL W. VERLANDER

Rim

Organização geral

Características anatômicas superficiais

Córtex e medula

Partes do corpúsculo renal e do túbulo renal

Néfron

Corpúsculo renal

Estrutura geral

Capilares glomerulares

Mesângio

Cápsula glomerular

Túbulo renal

Túbulo proximal

Alça de Henle

Ramos finos da alça de Henle

Ramo ascendente grosso da alça de Henle

Túbulo contornado distal

Segmento conector

Dutos coletores

Vasculatura do rim

Interstício, linfáticos e nervos

Aparelho justaglomerular

Relações de estrutura-função no rim

Função geral

Filtração e regulação da pressão arterial

Função do túbulo

Túbulo proximal

Ramos finos e ramo ascendente grosso da alça de Henle

Túbulo contornado distal

Duto coletor

Vias urinárias

O sistema urinário é composto por dois rins, dois uréteres, uma bexiga e uma uretra. Os rins excretam restos nitrogenados e regulam o volume e a composição dos líquidos corporais por filtração do sangue, reabsorção da água e dos solutos filtrados, e secreção de eletrólitos. Os uréteres conduzem a urina dos rins até a bexiga, que armazena a urina e a expelle através da uretra.

RIM

Organização geral

Características anatômicas superficiais

Em todas as espécies, os dois rins estão situados em uma posição retroperitoneal, encostados contra os músculos lombares ou suspensos desde a porção dorsal do abdome. Em geral, o rim direito está ligeiramente mais cranial do que o esquerdo. A artéria e a veia renais, vasos linfáticos, nervos e ureter passam através de uma única indentação, o hilo. A superfície do rim está co-

berta por uma cápsula fibrosa, a qual se compõe basicamente de fibras de colágeno, mas que também pode conter músculo liso e vasos sanguíneos.

Os rins de animais domésticos assumem várias formas (Fig. 11.1). Em cães, gatos, ovinos e caprinos o rim possui uma superfície externa lisa e seu formato assemelha-se ao de um grão de feijão. Em porcos, os rins são lisos, alongados e achatados. Em cavalos, os rins são lisos, mas apenas o rim esquerdo tem forma de feijão, enquanto o direito possui forma semelhante à do coração. Em grandes ruminantes, a forma geral é oval, mas são visíveis vários lobos na superfície.

A forma mais simples do rim de mamífero é o **rim unipapilar**, com apenas uma pirâmide renal solitária que consiste na base próxima ao córtex e em um ápice ou papila. O rim unipapilar é comum em animais de laboratório e representa a unidade básica de rins mais complexos, que são formados por vários lobos apresentando grau variável de fusão. Gatos, cães, cavalos, ovinos e caprinos possuem **rins unilobares** com papilas fundidas, para

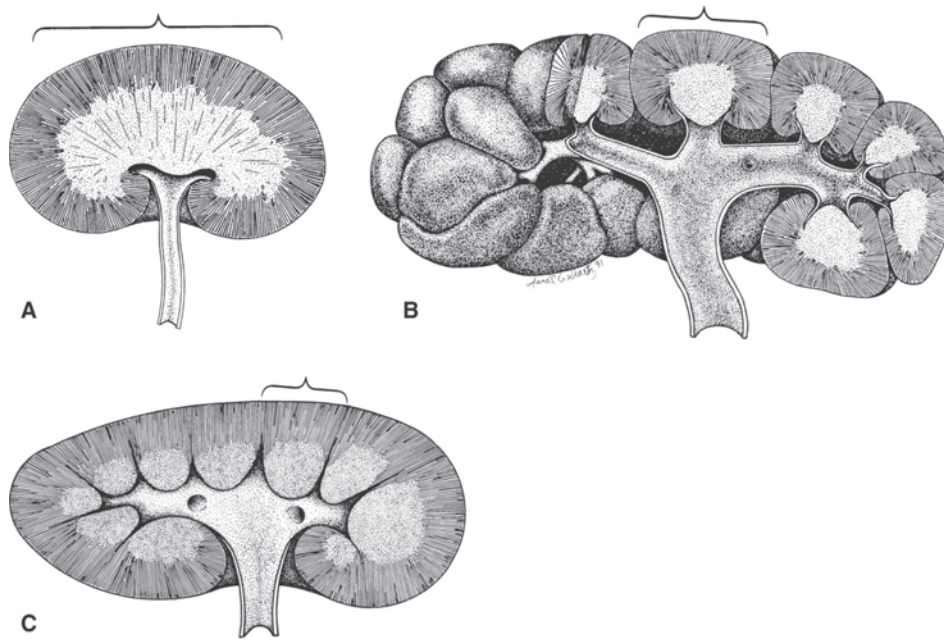


FIGURA 11.1 Ilustração esquemática da estrutura macroscópica e padrão de lobação em três rins diferentes. **A.** Rim unilobar típico de carnívoros. **B.** Rim multilobar típico de grandes ruminantes. Na superfície do rim, cada lobo está nitidamente delineado por sulcos profundos. Observe que esse rim não possui pelve renal. **C.** Rim multilobar do porco. Note a superfície lisa. No rim bovino, os lobos estão claramente demarcados (colchete em **B**), enquanto no rim dos suínos ocorre fusão de partes corticais dos lobos (colchete em **C**). No rim dos carnívoros (e também nos rins de equinos e pequenos ruminantes) ocorre ampla fusão (colchete em **A**), conferindo ao órgão o aspecto de possuir apenas um lobo ("unilobar"). (Redesenhada de Dellmann HD, Brown EM. *Textbook of Veterinary Histology*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1987.)

a formação de uma crista renal solitária que esvazia na pelve renal (Fig. 11.1). Porcos, grandes ruminantes e seres humanos possuem um **rim multilobar** (multipiramidal) com numerosas pirâmides medulares e papilas. As papilas deságuam em extensões da pelve renal ou do ureter denominadas **cálices** (menores ou maiores) ou diretamente na pelve.

Córtex e medula

Uma secção longitudinal ou transversal ao longo do rim revela o parênquima, que está dividido entre o **córtex**, a parte externa vermelho-escura, e a **medula**, a parte interna de cor mais clara (Figs. 11.1 e 11.2). As estruturas no interior do córtex renal estão dispostas em **raios medulares** e **labirinto cortical** (Figs. 11.2 e 11.3). Essas nomenclaturas surgiram porque, ao contrário da medula, que é constituída inteiramente de segmentos tubulares retos, o córtex renal contém tanto segmentos tubulares retos como segmentos tubulares contornados. Em uma secção transversal, a medula parece estriada em toda a sua extensão, e os segmentos retos no córtex, que estão alinhados mais ou menos em feixes paralelos, parecem se irradiar a partir da medula na direção da cápsula fibrosa; por essa razão recebem o nome "raios medulares". Estes raios contêm os dutos coletores corticais, ramos ascendentes grossos corticais da alça de Henle, e o túbulo reto proximal. Secções do labirinto cortical possuem perfis irregulares de túbulos contornados que incluem o túbulo contornado proximal, o túbulo contornado distal e o segmento conec-

tor, além de corpúsculos renais, ramo ascendente grosso distal (que diverge do raio medular para fazer contato com o aparelho justaglomerular do glomérulo) e tecido conjuntivo inicial.

A **medula externa** está localizada profundamente ao córtex; os vasos sanguíneos arciformes assinalam o limite entre o córtex e a medula externa (Fig. 11.4). A medula externa está subdividida em **faixas externa e interna**. A faixa interna é a região mais externa da medula externa e contém túbulos retos proximais (segmentos S_3), ramos ascendentes grossos e dutos coletores. A faixa interna é a parte interna da medula externa. Essa faixa não contém túbulos proximais; a transição dos túbulos retos proximais para os ramos descendentes finos da alça de Henle assinala o limite entre as faixas externa e interna. Assim, a faixa interna contém os dutos coletores, os ramos ascendentes grossos e os ramos descendentes finos da alça de Henle.

A **medula interna** está localizada profundamente à medula externa. As transições entre os ramos finos e os ramos ascendentes grossos da alça de Henle assinalam o limite entre as medulas interna e externa. Assim, a medula interna não contém segmentos de ramos ascendentes grossos, apenas dutos coletores e ramos finos descendentes e ascendentes da alça de Henle, além de capilares e linfáticos. Macroscopicamente, a medula interna pode ser subdividida em **base** e **papila** ou **crista renal**. A base fica adjacente à medula externa. A papila (ou crista renal) é a parte terminal da medula interna que se estende até a pelve renal ou cálices renais.

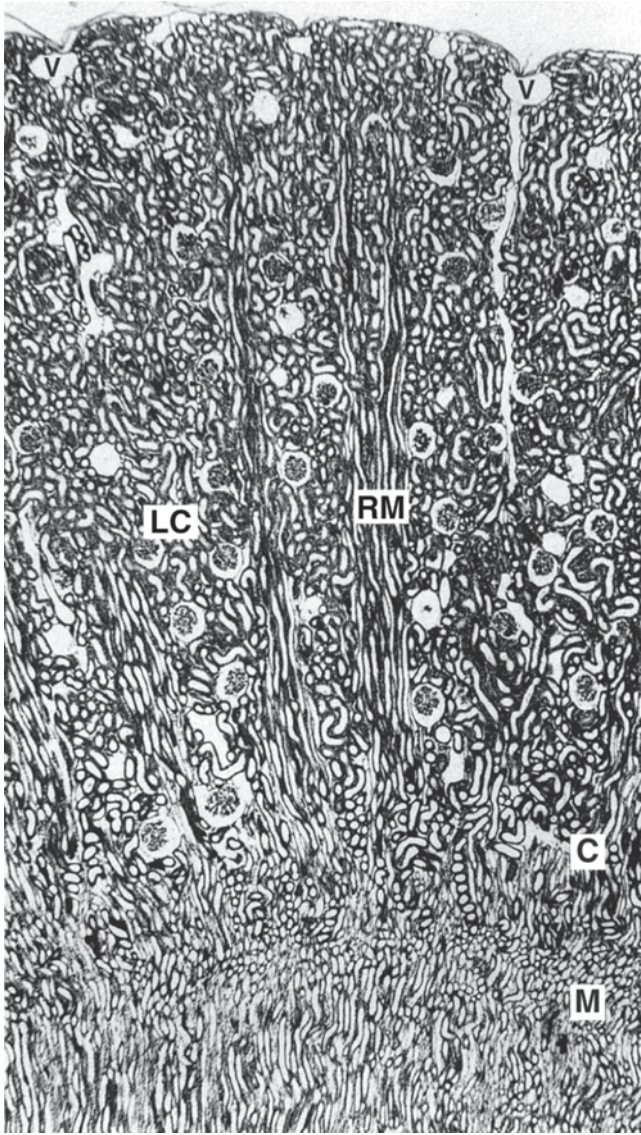


FIGURA 11.2 Rim (gato). Córtex (C) e pequena parte da medula (M). O córtex é composto pelo labirinto cortical (LC) e pelos raios medulares (RM). Os corpúsculos renais e os túbulos contornados se situam no labirinto cortical. Os raios medulares contêm túbulos retos longos, inclusive túbulos retos proximais, ramos ascendentes grossos da alça de Henle e dutos coletores corticais. Observe as veias capsulares (V) na superfície do rim. Hematoxilina e eosina ($\times 30$).

Partes do corpúsculo renal e do túbulo renal

A seguir, listamos de forma sequenciada os componentes do corpúsculo renal e os segmentos do túbulo renal, desde o local onde o filtrado se forma até onde ocorre sua liberação em forma de urina:

I. Néfron

A. Corpúsculo renal

1. Glomérulo

- a. Capilares glomerulares
- b. Mesângio

2. Cápsula glomerular (cápsula de Bowman)

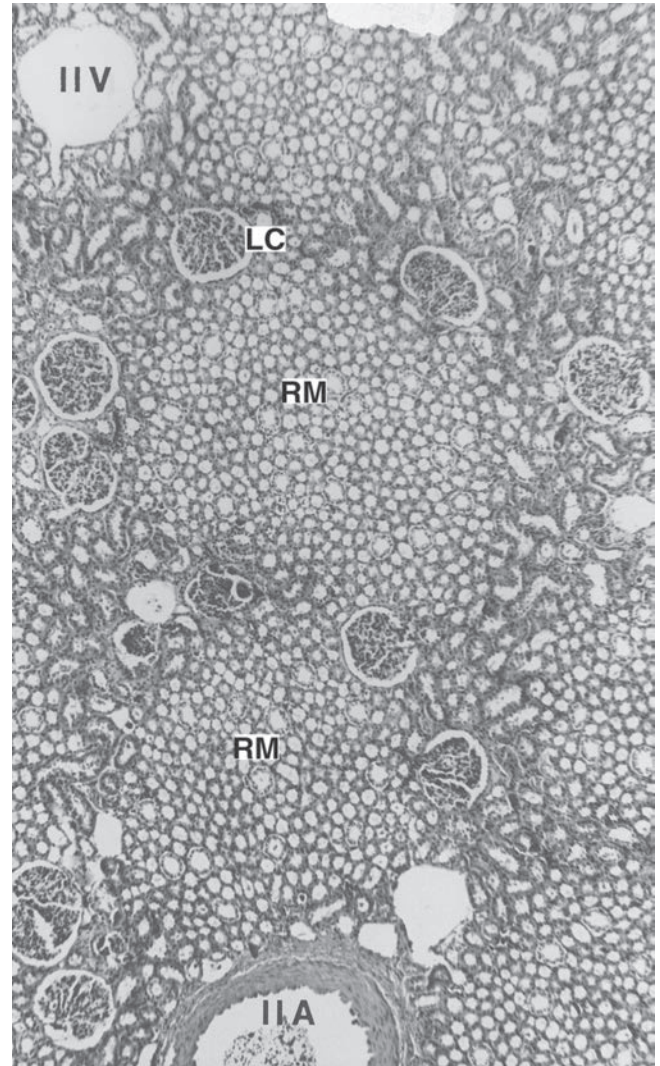


FIGURA 11.3 Rim (cavalo). Secção cortada paralelamente à superfície do rim e de modo profundo no córtex. Os raios medulares (RM) estão cortados na secção transversal e contêm perfis aproximadamente circulares de túbulos retos. O labirinto cortical (LC) circunda os raios medulares. Observe a artéria (IIA) e veia (IIV) interlobulares no labirinto cortical. Hematoxilina e eosina ($\times 55$).

B. Túbulo proximal

1. Túbulo contornado proximal, inclusive epitélios S_1 e S_2
2. Túbulo reto proximal, inclusive epitélios S_2 e S_3

C. Ramos finos da alça de Henle

1. Parte descendente
2. Parte ascendente

D. Ramo ascendente grosso da alça de Henle

E. Túbulo contornado distal

F. Segmento conector

II. Duto coletor

A. Arcada – túbulo coletor inicial

B. Partes retas

1. Duto coletor cortical
2. Duto coletor medular externo
3. Duto coletor medular interno

Néfron

Tradicionalmente, o **néfron** é considerado como a unidade estrutural e funcional do rim e abrange o glomérulo e todos os segmentos de túbulos renais através do segmento conector. O número de néfrons varia entre as espécies. Cães têm aproximadamente 400.000 néfrons por rim, ao passo que gatos possuem cerca de 200.000. Em carnívoros e porcos, espécies nas quais os filhotes recém-nascidos são razoavelmente imaturos, a formação dos néfrons poderá ter continuidade por diversas semanas após o nascimento. Depois de alcançada a maturidade renal, não ocorrerá formação de novos néfrons.

Néfrons podem ser classificados pela localização de seus glomérulos no córtex como **superficiais** (próximos à cápsula), **mediocorticais** ou **justamedulares** (próximos à medula) ou pelo comprimento de sua alça de Henle como **de alça curta** ou **de alça longa** (Fig. 11.4). Néfrons de **alça curta** geralmente possuem glomérulos superficiais ou mediocorticais e túbulos que se estendem apenas em direção à medula externa antes de retornarem ao córtex. Em porcos, a alça na medula se projeta no córtex. Néfrons de **alça longa** têm glomérulos e túbulos que se estendem até o interior da medula antes de se refletir de volta ao córtex. A maioria das espécies possui tanto néfrons de alça curta como de alça longa. Entretanto, gatos, cães e muitas espécies nativas de climas áridos possuem apenas néfrons de alça longa, que conservam a água de modo mais eficiente em comparação com néfrons de alça curta. Por outro lado, castores, que vivem na água doce, têm apenas néfrons de alça curta.

Corpúsculo renal

Estrutura geral

O **corpúsculo renal** é formado pelo tufo de capilares glomerulares, mesângio e cápsula glomerular, a qual também é conhecida como cápsula de Bowman (Figs. 11.5 e 11.6). Embora no passado a palavra **glomérulo** se referisse apenas ao tufo capilar glomerular e ao mesângio, nos dias atuais esse termo é amplamente utilizado para se referir a todo o corpúsculo renal. O corpúsculo renal é esférico e varia quanto ao tamanho entre as espécies. Animais de maior porte tendem a exibir corpúsculos maiores. Os corpúsculos de cavalos, por exemplo, medem em média 220 µm de diâmetro, enquanto os corpúsculos de gatos medem cerca de 120 µm de diâmetro. Vasos sanguíneos entram e saem do glomérulo no **polo vascular**. O **polo urinário** se situa em posição oposta ao polo vascular, onde a cápsula glomerular se abre para o túbulo contornado proximal.

Capilares glomerulares

O **tufo capilar glomerular** (ou rede glomerular) é uma rede de capilares ramificantes e anastomosantes. Esses capilares são revestidos por uma camada extremamente fina de en-

dotélio fenestrado; o diâmetro das fenestrações endoteliais (ou poros) varia de 50 a 150 nm (Fig. 11.7). O sangue entra pela arteríola aferente e deixa a estrutura por meio da arteríola eferente no polo vascular (Fig. 11.6).

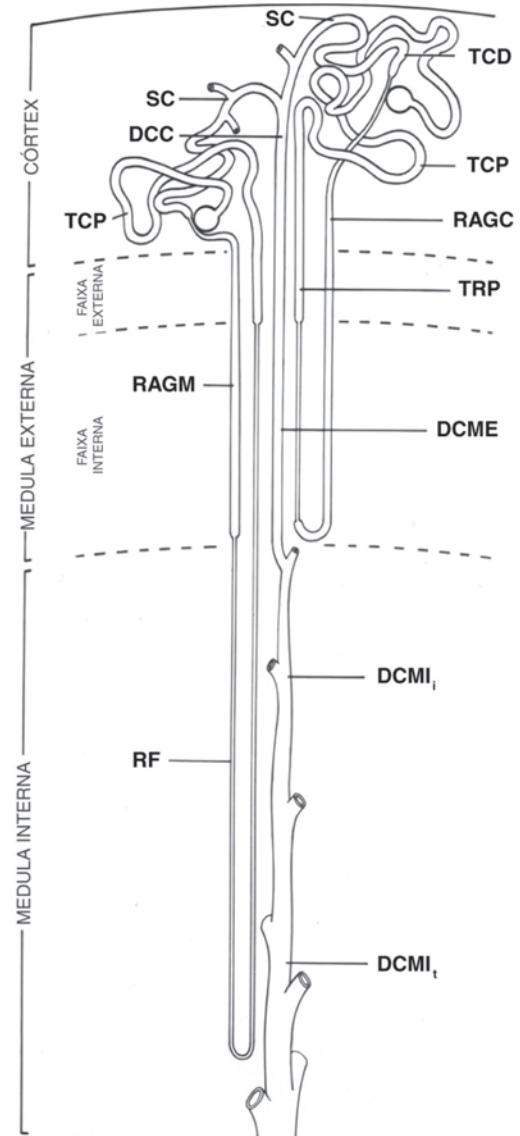


FIGURA 11.4 Ilustração esquemática das relações entre os vários segmentos do néfron e do duto coletor e regiões do rim. Néfrons de alça longa (à esquerda) e de alça curta (à direita) são ilustrados nesta figura. Duto coletor cortical (DCC); segmento conector (SC); ramo ascendente grosso cortical (RAGC); túbulo contornado distal (TCD); duto coletor medular interno inicial (DCMI_i); duto coletor medular interno terminal (DCMI_t); ramo ascendente grosso medular (RAGM); duto coletor medular externo (DCME); túbulo contornado proximal (TCP); túbulo reto proximal (TRP); ramo fino da alça de Henle (RF). Glomérulos, TCP, TCD, segmentos terminais de RAGC e SC estão localizados no labirinto cortical; TRP, RAGC e DCC estão localizados nos raios medulares no córtex. (De Madsen KM, Verlander JW. Renal structure in relation to function. In: Wilcox CS, Tisher CC, eds. *Handbook of Nephrology and Hypertension*. 5.ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004.)

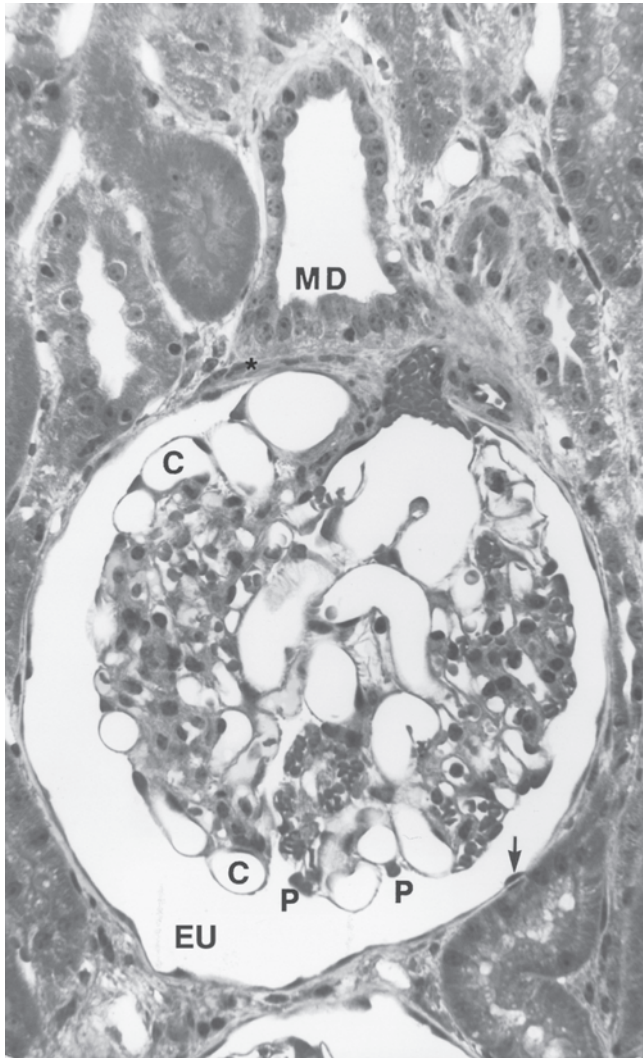


FIGURA 11.5 Corpúsculo renal (cavalo). O glomérulo, composto por numerosas alças capilares (C) e células mesangiais (as quais não podem ser facilmente diferenciadas nesta imagem), está circundado pela cápsula glomerular, que é formada por uma camada visceral de podócitos (P) e uma camada parietal de células escamosas (seta). O filtrado glomerular se acumula no espaço urinário (EU) da cápsula glomerular. A mácula densa (MD) do aparelho justaglomerular está localizada no ramo ascendente grosso do polo vascular do corpúsculo renal. JB-4 plástico. Hematoxilina, eosina e floxina ($\times 335$).

A **membrana basal glomerular (MBG)** separa as células endoteliais em sua superfície interna das células epiteliais viscerais, ou podócitos, que revestem sua superfície externa (Fig. 11.7). A MBG consiste em três camadas: **lâmina rara interna**, a camada adjacente ao endotélio; **lâmina rara externa**, a camada adjacente aos podócitos; e **lâmina densa**, a camada entre as lâminas raras. Os termos lâmina rara e lâmina densa se referem à densidade eletrônica das camadas quando visualizadas com um microscópio eletrônico de transmissão; a lâmina rara é elétron-lucente e, portanto, pálida; e a lâmina densa é elétron-densa, portanto, escura nas mi-

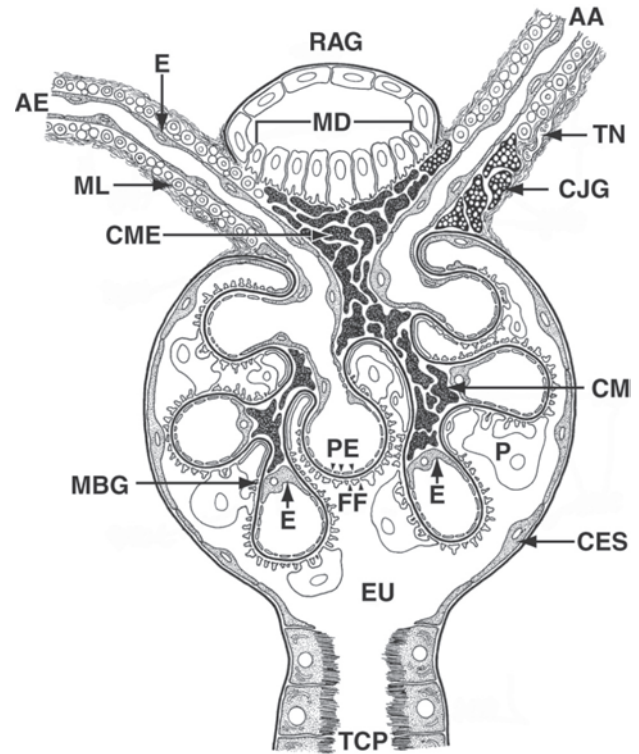


FIGURA 11.6 Ilustração esquemática do corpúsculo renal e do aparelho justaglomerular. A arteríola aferente (AA) irriga o glomérulo, e a arteríola eferente (AE) transporta o sangue para fora do glomérulo. As células endoteliais (E) que revestem as arteríolas não são porosas, ao passo que as células endoteliais do glomérulo possuem poros endoteliais (PE). As células mesangiais (CM) do glomérulo se situam no mesmo lado da membrana basal glomerular (MBG), assim como as células endoteliais. A cápsula glomerular circunda o glomérulo; os complexos podócitos (P) revestem os capilares e formam a camada visceral, que retorna no polo vascular e tem continuidade com a camada parietal de células epiteliais escamosas simples (CES). Os processos podócitos do podócito fazem contato com a MBG; os espaços entre os processos podócitos são as fendas de filtração (FF). O espaço urinário (EU) é contínuo ao lúmen do túbulo contornado proximal (TCP). O aparelho justaglomerular abrange a mácula densa (MD) no interior do ramo ascendente grosso (RAG), as células mesangiais extraglomerulares (CME), as células justaglomerulares (CJG) e as arteríolas aferentes e eferentes que contêm músculo liso (ML) na túnica média. Terminações nervosas (TN) são encontradas nas proximidades das células justaglomerulares. (Redesenhada de Koushanpour E, Kriz W. *Renal Physiology. Principles, Structure and Function*. New York: Springer-Verlag, 1986.)

crografias eletrônicas. A membrana basal glomerular tem cerca de 100 a 250 nm de espessura em cães e sua composição é principalmente de colágeno tipo IV, proteoglicanos (sulfato de heparan) e as glicoproteínas laminina, fibronectina e entactina. Ela é corada pela reação do ácido periódico de Schiff (PAS), a qual facilita a avaliação microscópica dos glomérulos em biópsias renais.

Mesângio

O **mesângio** forma o centro do glomérulo e é composto de células contráteis especializadas imersas em uma matriz acelular

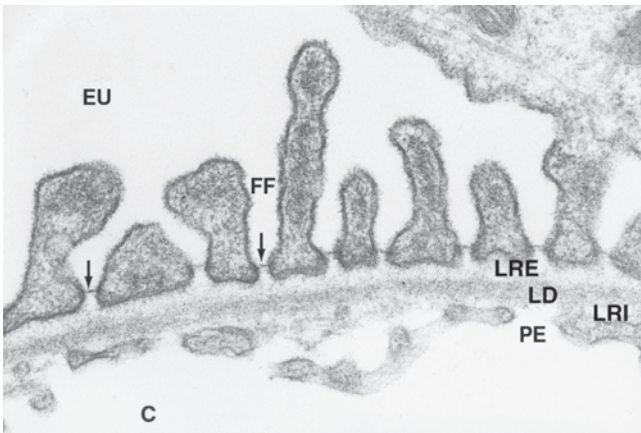


FIGURA 11.7 Micrografia eletrônica de transmissão de membrana basal glomerular (rato). O sangue no interior do capilar glomerular (C) é seletivamente filtrado ao atravessar os poros endoteliais (PE), as três camadas da membrana basal glomerular (lâmina rara interna [LRI], lâmina densa [LD], lâmina rara externa [LRE]) e as fendas de filtração (FF) entre os processos podócitos dos podócitos até chegar ao espaço urinário (EU). Observe os diafragmas de filtração (setas) que unem processos podócitos adjacentes (x 67.000).

(Fig. 11.6). As células mesangiais possuem processos celulares irregulares e alongados, contêm feixes de microfilamentos formados por proteínas contráteis e são unidas a células mesangiais adjacentes por junções de hiato. As funções das células mesangiais são fagocitose, produção da matriz mesangial, manutenção da coerência das alças capilares e regulação do fluxo sanguíneo glomerular por meio da regulação da resistência capilar. A matriz mesangial se caracteriza por uma rede densa de microfibrilas circundada por um material amorfo similar à MBG.

Cápsula glomerular

A **cápsula glomerular** (cápsula de Bowman) circunda o glomérulo (Figs. 11.5 e 11.6). A relação entre o tufo capilar glomerular e a cápsula glomerular foi comparada a um punho empurrado contra um balão parcialmente inflado. O punho representa o tufo capilar glomerular, a parte do balão que cobre diretamente o punho representa o epitélio visceral, e a camada externa do balão, que não entra em contato com o punho, representa o epitélio parietal. O espaço entre as camadas visceral e parietal é o **espaço urinário** (espaço de Bowman) (Figs. 11.6 e 11.7).

As células epiteliais viscerais, ou **podócitos**, revestem a superfície externa dos capilares glomerulares (Figs. 11.8, 11.9 e 11.10). O corpo da célula epitelial visceral contém o núcleo e é origem de diversos processos primários de grandes dimensões dos quais emanam processos secundários e terciários menores. Os menores desses processos são denominados **processos podócitos** ou **pedicelos**. Os processos podócitos secundários e terciários de uma célula fazem interdigitação com os processos de células adjacentes. Os espaços estreitos (25 a 60 nm) entre os processos podócitos são denominados **fendas de filtração**, as quais são fechadas pelo **diafragma da fenda** (Fig. 11.7). O **epitélio parietal**, uma camada de epitélio escamoso simples que reveste a cápsula,

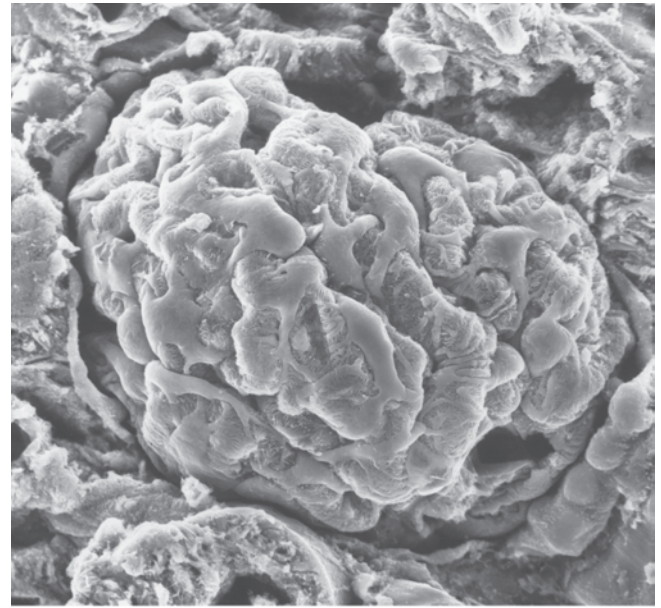


FIGURA 11.8 Micrografia eletrônica de varredura de glomérulo (rato), conforme é vista do espaço urinário. A camada parietal da cápsula glomerular foi removida, revelando a camada visceral de podócitos que envolvem os capilares glomerulares. Os grandes corpos celulares dos podócitos com sua superfície lisa projetam processos primários que se ramificam em processos secundários e terciários (pedicelos) (x 1.300).

faz uma transição abrupta no polo urinário para o epitélio cuboide do túbulo proximal (Fig. 11.11).

Uma célula epitelial adicional existente na cápsula de Bowman é a **célula peripolar**. As células peripolares estão localizadas no polo vascular do glomérulo na junção entre os epitélios parietal e visceral voltados para o espaço urinário; são maiores e mais nu-

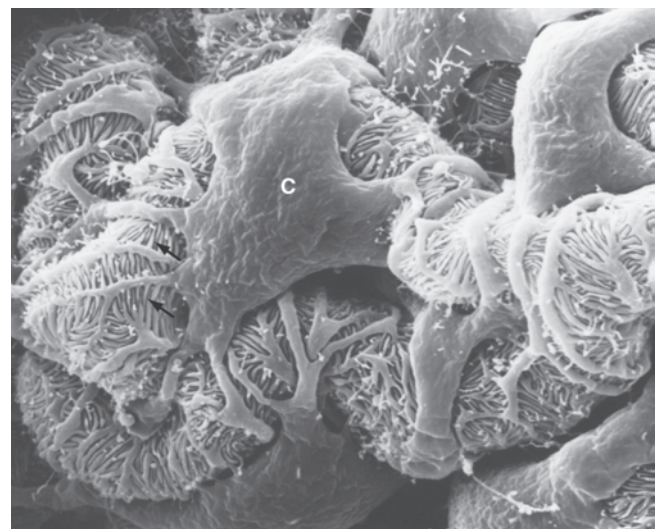


FIGURA 11.9 Micrografia eletrônica de varredura de podócito (rato). O corpo celular (C) de um podócito pode ser visto no centro do campo. Numerosos processos de dimensões variáveis se estendem do corpo celular, envolvem os capilares glomerulares e fazem interdigitações com processos secundários e terciários de outros podócitos (x 4.100).

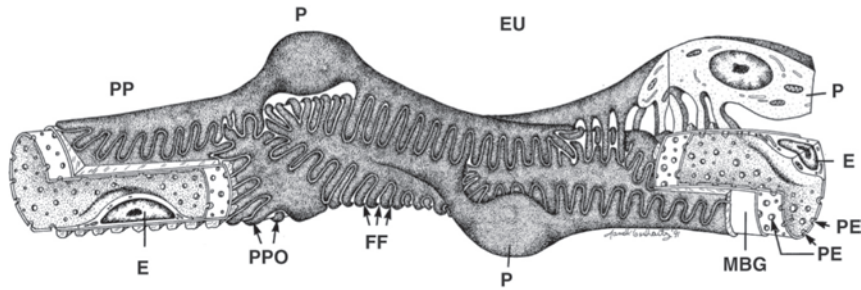


FIGURA 11.10 Ilustração esquemática dos componentes da barreira de filtração do rim. Os capilares consistem em membrana basal glomerular (MBG) revestida pelo endotélio (E), que contém numerosos poros endoteliais (PE) ou fenestrações. Podócitos (P) revestem o lado externo da MBG; os processos primários (PP) se ramificam em processos secundários e terciários, formando pequenos processos podóticos (PPO). Os componentes do plasma transitam através dos poros endoteliais, da MBG e das fendas de filtração (FF) e formam o filtrado glomerular no espaço urinário (EU).

merasas em ovinos e caprinos. As células peripolares contêm grânulos limitados por membrana e que se coram intensamente. Esses grânulos contêm albumina, transtiretina, imunoglobulinas, enolase específica de neurônio e calicreína, mas não renina. As células também contêm adseverina, uma proteína envolvida na exocitose em células secretórias. Assim, acredita-se que a célula peripolar seja uma célula secretória, porém sua função específica ainda não foi descoberta.

Túbulo renal

Túbulo proximal

O túbulo proximal se inicia no polo urinário do corpúsculo renal (Figs. 11.11 e 11.12 e Quadro 11.1). O túbulo proximal é, por uma margem considerável, o mais longo segmento tubular cortical; assim, perfis de túbulos proximais dominam as secções

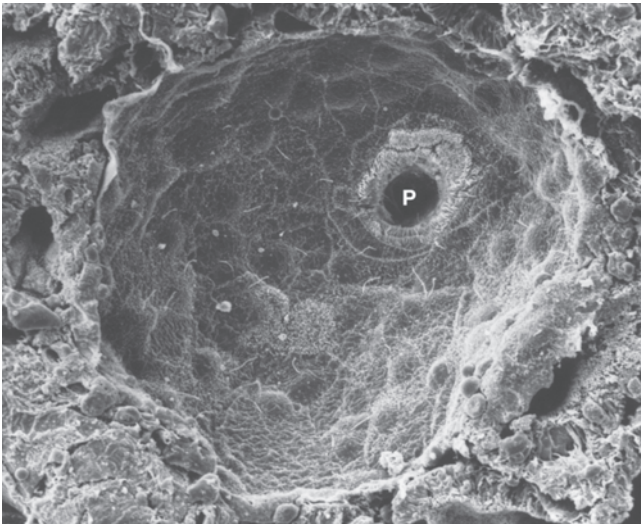


FIGURA 11.11 Micrografia eletrônica de varredura da camada parietal da cápsula glomerular (rato). Todos os componentes do corpúsculo renal foram removidos, exceto a camada parietal. Cada célula escamosa da camada parietal está nitidamente delineada e projeta um único cílio com localização central. A abertura para o túbulo contornado proximal (P) está circundada por células com borda em escova, demonstrando a abrupta transição do epitélio parietal para o epitélio tubular proximal ($\times 1.200$).

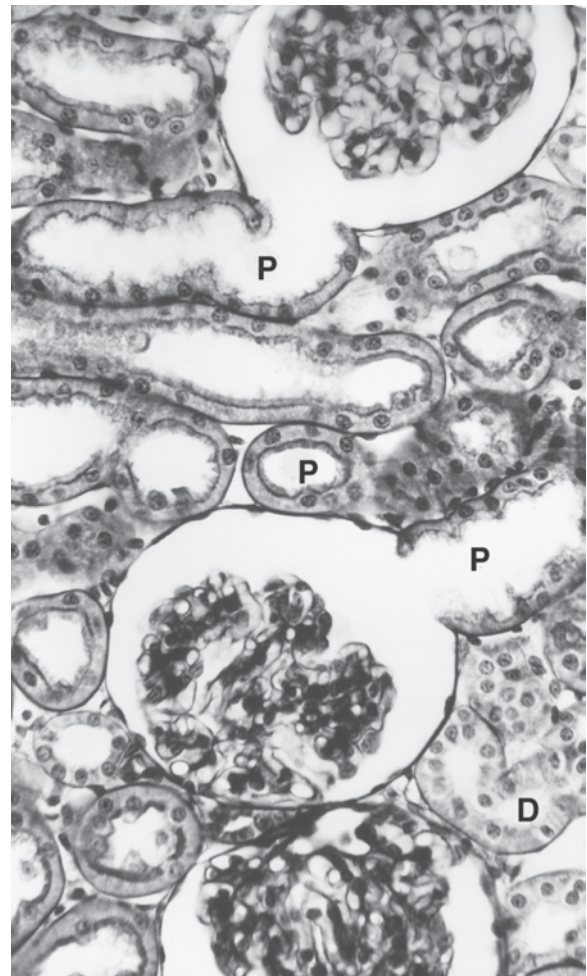


FIGURA 11.12 Labirinto cortical (perfusão de rim de rato). O labirinto cortical contém corpúsculos renais, túbulos contornados proximais (P), túbulos contornados distais (D), segmentos conectores, túbulos coletores iniciais e o segmento terminal do ramo ascendente grosso. Dois dos três corpúsculos renais visíveis nesta figura demonstram continuidade com túbulos contornados proximais. A coloração do ácido periódico de Schiff (PAS) utilizada nessa secção realça a cor da membrana basal glomerular, da membrana basal em torno dos túbulos e do revestimento celular associado com a borda em escova dos túbulos contornados proximais. PAS ($\times 335$).

QUADRO 11.1 Nomes dos segmentos dos túbulos renais com a nomenclatura correspondente à terminologia histológica

Termos anatômicos de uso comum na literatura renal	Sinônimos	Nomenclatura correspondente à terminologia histológica
Túbulo proximal		Túbulo proximal
Túbulo contornado proximal (inclui segmento S ₁ e primeira parte do segmento S ₂) (TCP)		Túbulo contornado proximal
Túbulo reto proximal (inclui a última parte do segmento S ₂ e o segmento S ₃) (TRP)	Ramo descendente grosso da alça de Henle	Túbulo reto proximal
Ramos finos da alça de Henle (RF)		Túbulos finos
Ramo descendente fino		Túbulo descendente fino
Ramo ascendente fino		Túbulo ascendente fino
Túbulo distal		
Ramo ascendente grosso da alça de Henle (RAGM e RAGC)		Túbulo reto distal
Túbulo contornado distal (TCD)		Túbulo contornado distal
Segmento conector (SCN)		
Duto coletor		
Túbulo coletor inicial		Túbulo coletor arqueado
Duto coletor cortical (DCC)		Túbulo coletor reto
Duto coletor medular externo (DCME)		Túbulo coletor reto
Duto coletor medular interno (DCMI)		
DCMI inicial (DCMI _i)		Túbulo coletor reto
DCMI terminal (DCMI _t) (inclui DCMI ₂ e DCMI ₃)	Duto coletor papilar	Duto papilar

histológicas do córtex. A primeira parte do túbulo proximal é denominada **túbulo contornado proximal** (TCP), porque se torce e vira no labirinto cortical até entrar no raio medular, onde se transforma no **túbulo reto proximal** (TRP). O TRP avança através do raio medular e se estende até a faixa externa da medula externa. Os segmentos do túbulo proximal também são classificados como segmentos S₁, S₂ e S₃ com base em diferenças no comprimento ou abundância de características comuns a todas as células do túbulo proximal.

Em geral, a superfície apical do túbulo proximal está revestida por uma borda em escova formada por longas projeções da membrana plasmática apical conhecidas como microvilosidades (Figs. 11.13 e 11.14). As bordas laterais das células epiteliais são caracterizadas por uma elaborada interdigitação de processos celulares laterais. Além disso, a superfície basal das células tem uma membrana notavelmente pregueada com processos de células adjacentes localizadas entre as pregas. O arranjo das células epiteliais é similar a um grupo de toras de árvore apoiadas e empilhadas bem juntas com suas raízes crescendo uma por baixo das outras. Os pregueamentos da borda em escova apical e da membrana plasmática basolateral aumentam significativamente a área de superfície da célula; assim, permitem os altos índices de transporte transepitelial que ocorrem nesse segmento.

Numerosas mitocôndrias longas estão interpostas entre os pregueamentos laterais de membrana plasmática, criando estriações verticais visíveis ao microscópio óptico. A associação muito próxima das mitocôndrias com a membrana plasmática proporciona uma fonte imediata de energia para as proteínas de transporte que dependem de trifosfato de adenosina (ATP) localizadas na membrana plasmática basolateral.

Nas proximidades da superfície apical, os lados laterais das células estão unidos por junções estreitas (zônulas ocludentes), zônulas aderentes e desmossomos (máculas aderentes). Junções de hiatos ocasionais também unem as células. As junções estreitas formam faixas contínuas em torno das células, mas no túbulo proximal elas são relativamente permeáveis aos solutos e à água em comparação com as pertencentes ao túbulo distal e aos segmentos do duto coletor. O núcleo solitário é esférico e situa-se no meio até a parte basal da célula. As células do túbulo proximal contêm um aparelho endocitótico extenso que inclui numerosas vesículas apicais, endossomos e lisossomos. Peroxissomos, organelas que contêm enzimas oxidativas para o metabolismo de substâncias tóxicas, são abundantes no TRP. Em gatos, as células do TCP possuem numerosas gotículas lipídicas (Fig. 11.15). Em cães, as células do TRP contêm gotículas lipídicas parecidas; assim, os raios medulares têm um aspecto mais claro do que o parênquima circunjacente (Fig. 11.16).

Infelizmente, as características estruturais diferenciadoras dos túbulos proximais não ficam evidentes em muitas seções histológicas, porque a interrupção do fluxo sanguíneo até o rim provoca colapso dos túbulos, tumefação das células epiteliais, obliteração dos lúmens tubulares e desintegração da borda em escova. Muitas das características estruturais que existem no animal vivo podem ser preservadas apenas com o uso de técnicas de fixação por perfusão cuidadosamente aplicadas.

O TRP se estende em direção à medula externa e, tipicamente, faz uma transição abrupta para o epitélio escamoso simples do ramo descendente fino (Fig. 11.17) na margem entre as faixas interna e externa da medula externa. Em cães, a mudança ocorre na junção corticomedular; portanto, o rim canino não possui uma faixa externa.

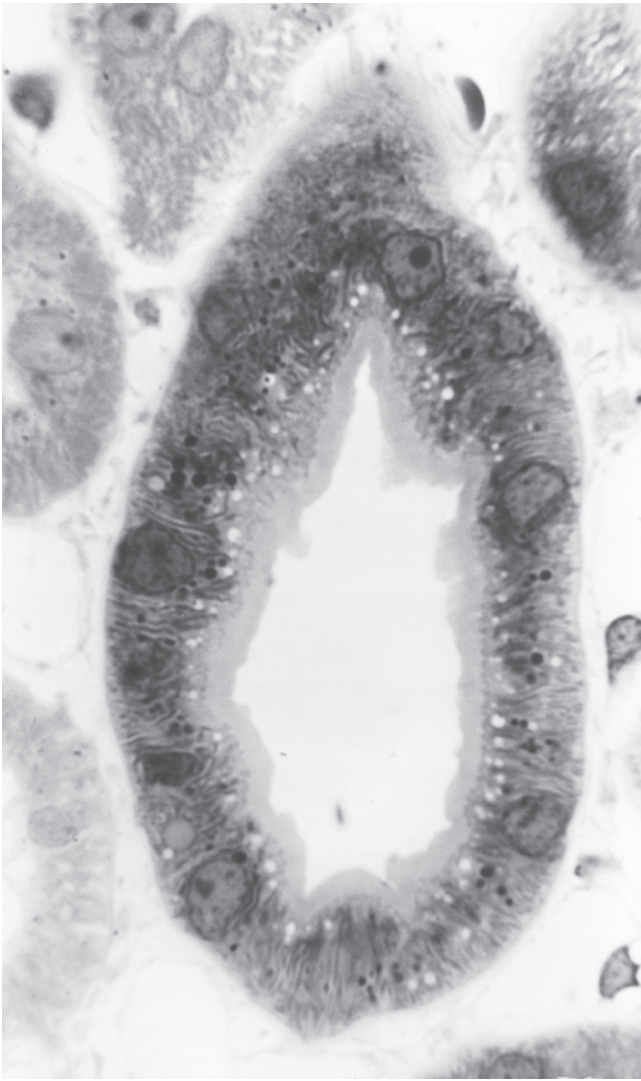


FIGURA 11.13 Túbulo contornado proximal (cão). A borda em escova, composta de microvilosidades, reveste a superfície apical das células. Vacúolos brancos nas proximidades do lúmen e grânulos redondos escuros situados mais profundamente no citoplasma são vacúolos endocitóticos e lisossomos, respectivamente. As estruturas escuras e alongadas, orientadas de forma perpendicular à membrana basal, são as mitocôndrias. Epon-Araldite. Azure II, azul de metileno ($\times 1.320$).

Alça de Henle

A estrutura conhecida como alça de Henle consiste em quatro segmentos tubulares: o ramo descendente grosso, agora mais comumente referido como **túbulo reto proximal**; o **ramo descendente fino**; o **ramo ascendente fino**, que está presente em néfrons de alça longa; e o **ramo ascendente grosso**, que às vezes é chamado de túbulo reto distal.

Ramos finos da alça de Henle

O ramo fino da alça de Henle (RF) inicia-se no final do túbulo proximal (Figs. 11.4 e 11.17) e estende-se até a distância va-

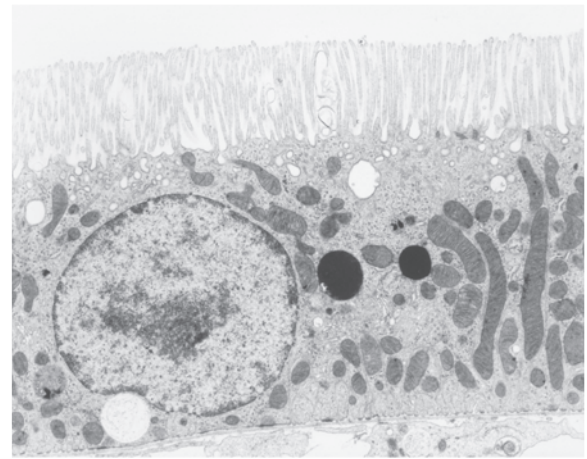


FIGURA 11.14 Micrographia eletrônica de transmissão de célula do túbulo reto proximal (S_3) (rato). Diversas microvilosidades revestem a superfície apical. Estão presentes pequenas vesículas endocitóticas na região apical; também podem ser visualizados grandes endossomos com conteúdo não corado e lisossomos intensamente corados. Diversas mitocôndrias estão presentes ($\times 8.800$).

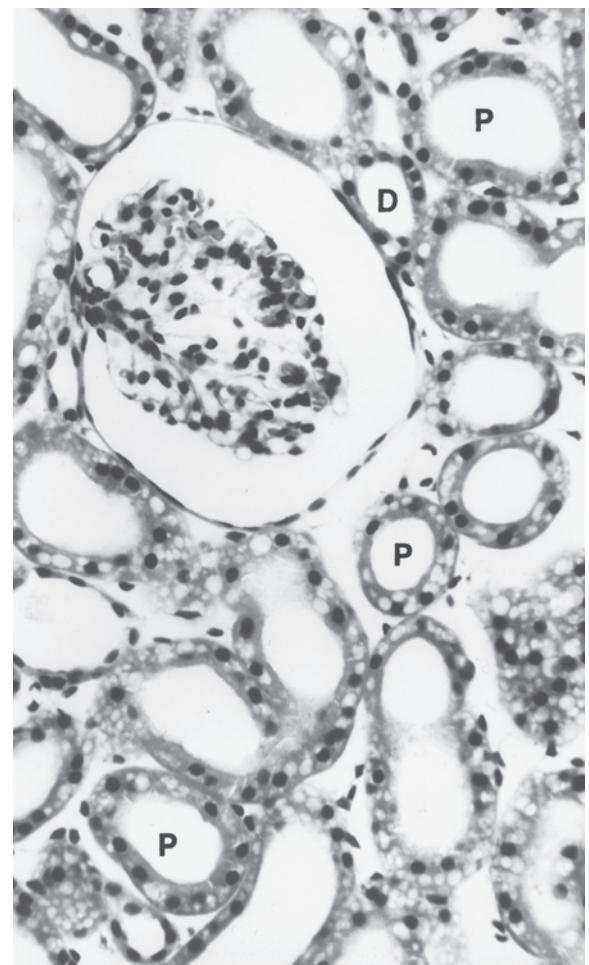


FIGURA 11.15 Labirinto cortical (gato). Em gatos, os túbulos contornados proximais (P) contêm numerosas gotículas de lipídios. São relativamente raros os perfis dos túbulos contornados distais (D). Hematxilina e eosina ($\times 335$).

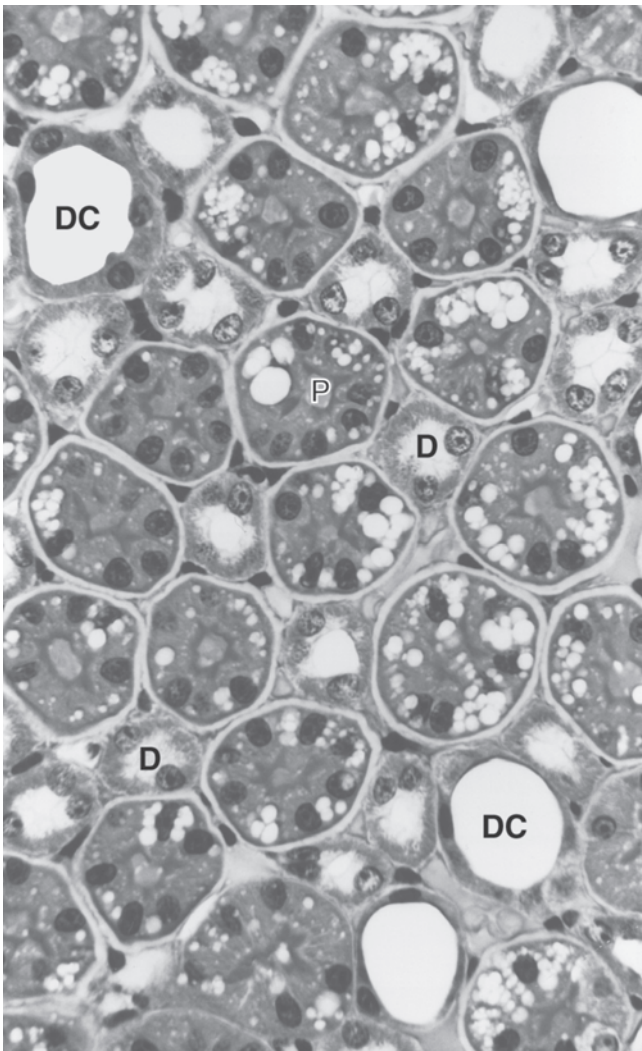


FIGURA 11.16 Raio medular (cão). Os três componentes principais do raio medular são os túbulos retos proximais (P), os túbulos retos distais (D) e os dutos coletores (DC). Em cães, os túbulos retos proximais contêm numerosas gotículas de lipídios, que assumem o aspecto de vacúolos não corados nesta imagem. JB-4 plástico. Hematxilina, eosina e floxina ($\times 530$).

riável na medula antes de fazer um retorno abrupto (Fig. 11.18) e ter continuidade até o limite das medulas interna e externa. Em néfrons de alça longa, o epitélio delgado se estende até a medula interna. A parte do TRP até o local de retorno abrupto é denominada **ramo descendente fino**; a parte desde a curva abrupta até o limite entre a medula interna/externa é denominada **ramo ascendente fino**. Foram descritas quatro partes distintas do túbulo fino com base em diferenças ultraestruturais na altura do epitélio, na amplificação das membranas celulares apical e basolateral, no número de mitocôndrias e na complexidade das junções estreitas; todos esses fatores estão ligados a diferenças funcionais ao longo de sua extensão. Em geral, os ramos finos exibem um epitélio escamoso simples, com mudanças abruptas ou graduais para epitélio cuboide baixo nas duas extremidades dos segmentos finos, dependendo da espécie. Os núcleos se protraem

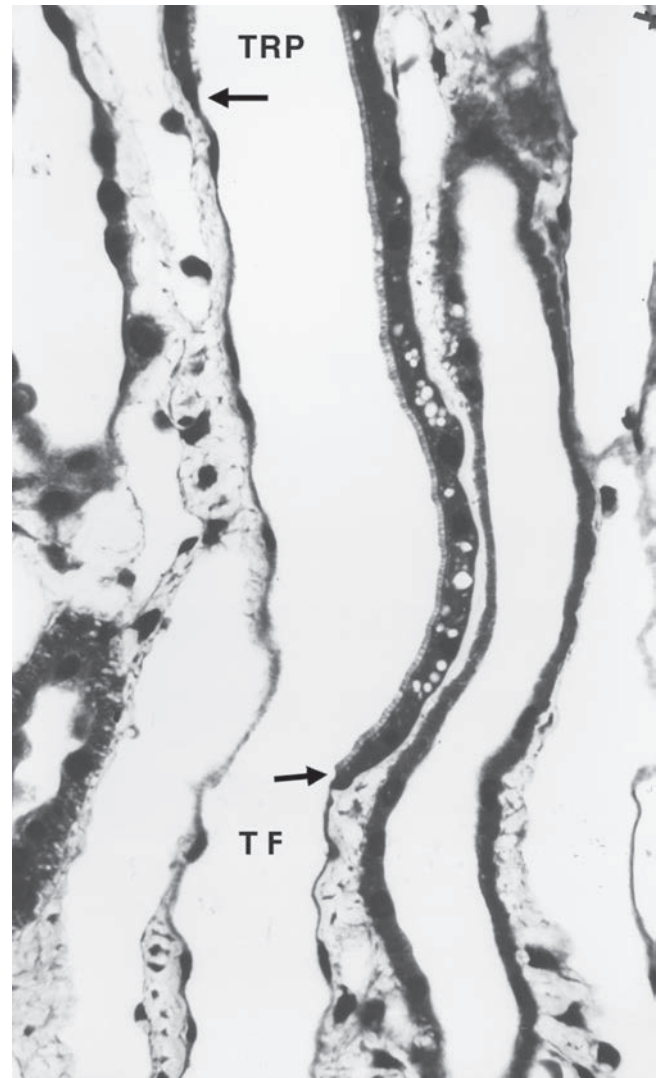


FIGURA 11.17 Túbulo reto proximal para o ramo descendente fino da alça de Henle (cão). O epitélio cuboide com borda em escova apical no túbulo reto proximal (TRP) muda abruptamente para um epitélio escamoso simples com uma superfície apical lisa no túbulo fino (TF). Observe que a transição ocorre em diferentes pontos (setas) em torno da circunferência do túbulo. JB-4 plástico. Hematxilina, eosina e floxina ($\times 510$).

na direção do lúmen para um grau maior mais do que os núcleos das células endoteliais de capilares adjacentes. Além disso, os núcleos são redondos ao serem observados do lúmen, enquanto os núcleos endoteliais estão alongados na direção do eixo longitudinal do vaso.

Ramo ascendente grosso da alça de Henle

O **ramo ascendente grosso** da alça de Henle tem origem no limite entre a medula interna e a externa e ascende em direção ao córtex renal no raio medular (Fig. 11.19). O epitélio do ramo ascendente grosso medular (RAGM) é mais alto que o epitélio do ramo ascendente grosso cortical (RAGC). Em néfrons de alça curta, o ramo ascendente grosso inicia-se no retorno abrupto da alça de Henle em diversas profundidades na medula externa. Em néfrons de alça longa, o retorno abrupto ocorre na medula

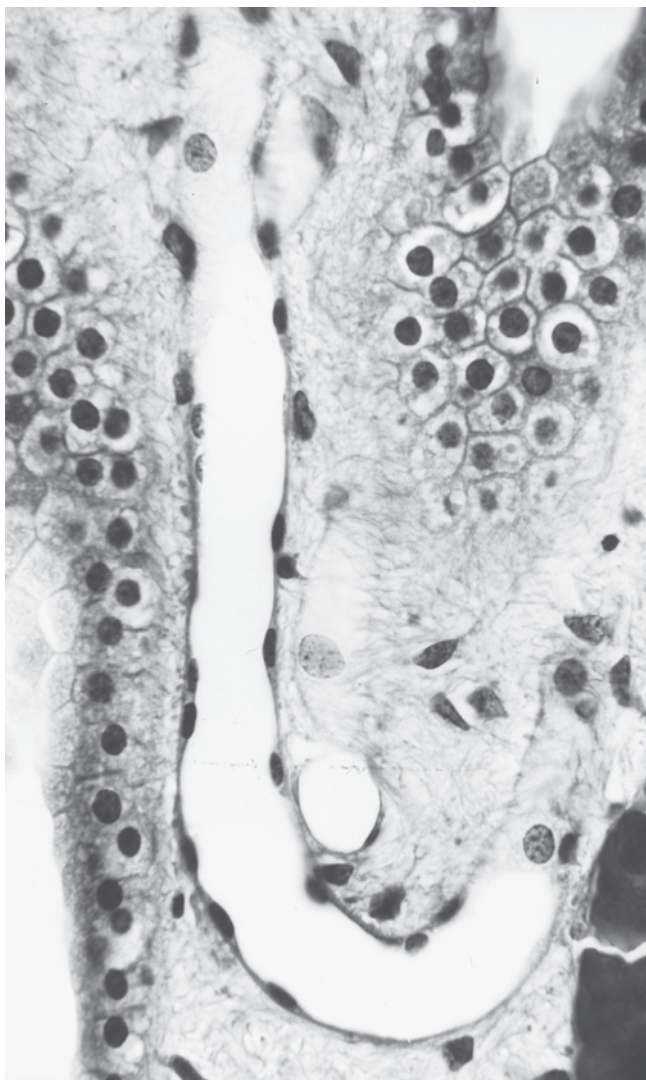


FIGURA 11.18 Retorno abrupto da alça de Henle (cavalo). O túbulo fino de néfrons de alça longa faz o retorno abrupto na medula interna. Nesta imagem não é possível diferenciar o ramo descendente fino do ramo ascendente fino. Hematoxilina e eosina ($\times 530$).

interna e o ramo ascendente grosso se estende desde o retorno até a transição para o ramo ascendente grosso no limite entre a medula interna e a externa. O ramo ascendente grosso de cada néfron retorna ao polo vascular de seu próprio glomérulo. Nesse local, o ramo ascendente grosso contém um aglomerado especializado de células epiteliais, a mácula densa que faz parte do aparelho justaglomerular descrito mais adiante. A transição do ramo ascendente grosso para o túbulo contornado distal ocorre em uma distância variável além da mácula densa.

As células do ramo ascendente grosso são do tipo cuboide, com microprojeções apicais curtas e grossas, bordas celulares ondulantes e um único cílio central na superfície apical. As células exibem um conjunto impressionante de mitocôndrias verticalmente orientadas e de pregueamentos da membrana plasmática basolateral, necessários para que seja alcançada a alta velocidade de transporte ativo que ocorre nesse segmento. A densidade mitocondrial e a orientação vertical são tão diferenciadas que parecem com estriações verticais escuras no túbulo, mesmo no exame ao microscópio óptico.

Túbulo contornado distal

O túbulo contornado distal (TCD) é muito mais curto que o túbulo contornado proximal; portanto, seus perfis são relativamente raros no labirinto cortical. As células do túbulo contornado distal são mais altas do que as células do ramo ascendente grosso cortical, e as bordas das células apicais são simples, não ondulatórias. No entanto, assim como o ramo ascendente grosso, a superfície apical é revestida por microprojeções curtas, e as células exibem alta densidade mitocondrial. O núcleo está localizado na região apical da célula, e pregueamentos da membrana plasmática basolateral, com mitocôndrias verticalmente orientadas dispostas entre as pregas, ocupam toda a região basal (Fig. 11.20). Embora o túbulo contornado distal seja composto em grande parte por uma população celular uniforme, em algumas espécies as células intercaladas ocasionais estão presentes. As células intercaladas serão descritas em detalhes mais adiante.

Segmento conector

O epitélio do segmento conector (SC) tem aproximadamente a mesma altura do epitélio do túbulo contornado distal. Entretanto, ao contrário do túbulo contornado distal, o segmento conector contém diversos tipos de células epiteliais, que podem abranger células do túbulo contornado distal, células do segmento conector, células intercaladas e células principais. A mistura de uma série de tipos celulares com diferentes alturas celulares, densidades de coloração e forma resulta em um aspecto irregular do perfil do segmento conector ao microscópio óptico, em comparação com o aspecto homogêneo e com a superfície luminal lisa do túbulo contornado distal. As células do segmento conector são semelhantes, em termos de morfologia, às células do túbulo contornado distal, com um pregueamento proeminente da membrana plasmática basolateral, mitocôndrias verticalmente orientadas, poucas microprojeções apicais curtas da membrana plasmática e um núcleo apical. As diferenças entre a célula do segmento conector e a célula do túbulo contornado distal podem ser apreciadas pela microscopia eletrônica; comumente observa-se menor número de microprojeções apicais, densidade mitocondrial mais baixa e um núcleo mais redondo nas células do segmento conector. Contudo, a identificação definitiva dos perfis individuais desses dois tipos celulares no segmento conector talvez dependa da localização imunocitoquímica de transportadores específicos de célula; essa condição reforça o fato de que, embora a estrutura das células do túbulo contornado distal e a do segmento conector possam ser similares, suas funções são bastante diferentes. Células principais e células intercaladas são estruturalmente distintas e serão descritas na seção sobre dutos coletores.

Dutos coletores

Diversos néfrons se esvaziam em um **duto coletor cortical** (DCC), um segmento tubular reto no raio medular. Os dutos coletores descem pela medula e se fundem em repetidas ocasiões. Os dutos coletores, ou papilares, medulares internos terminais se findam no ápice da papila ou ao longo da crista renal, formando uma área perfurada na superfície, denominada **área cribrosa**, onde é emitido o líquido tubular – agora considerado como urina.

O duto coletor não é considerado como parte do néfron, pois possui uma origem distinta durante o desenvolvimento. De fato,

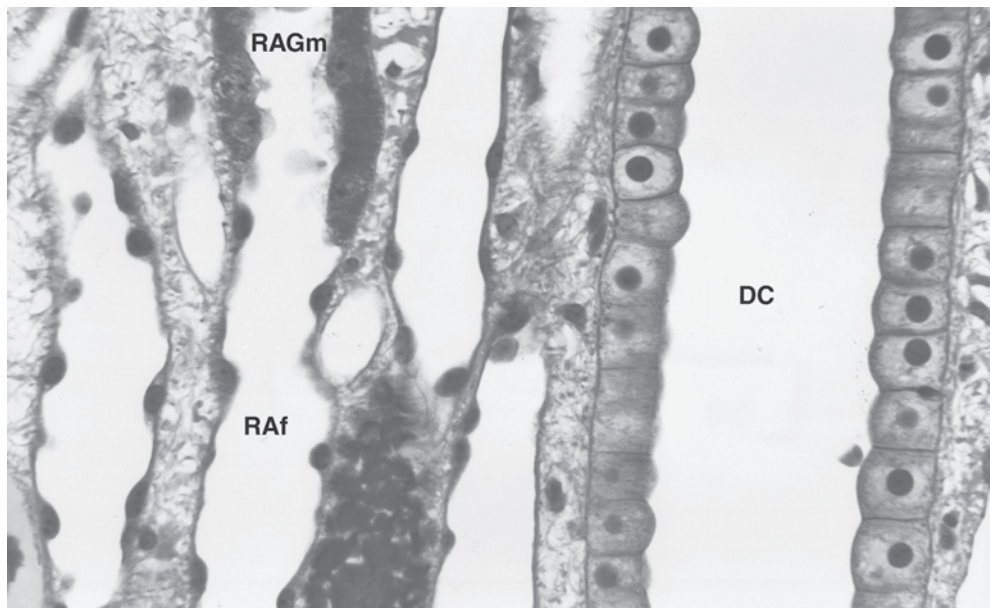


FIGURA 11.19 Ramo ascendente fino até o ramo ascendente grosso da alça de Henle (cavalo). A transição entre o epitélio escamoso simples do ramo ascendente fino (RAf) e o epitélio cuboide simples do ramo ascendente grosso medular da alça de Henle (RAGm) define o limite entre as medulas interna e externa. O duto coletor medular interno (DC), mostrado nesta figura, tem epitélio cuboide alto. JB-4 plástico. Hematoxilina, eosina e floxina ($\times 530$).

o túbulo coletor inicial e o duto coletor surgem do broto uretérico, enquanto todos os componentes do néfron evoluem do blastema metanéfrico. Durante o desenvolvimento, esses dois componentes se fundem para formar um túbulo contínuo. O termo **túbulo renal** engloba tanto o néfron como o duto coletor. No passado, o duto coletor era considerado como um simples conduto para a passagem de urina. Atualmente, sabe-se que o duto coletor desempenha papéis importantes na regulação ácido-básica e da excreção do sal e da água. Assim, a definição clássica do néfron como a “unidade funcional” do rim é um pouco enganosa, pois o duto coletor, ainda que não faça parte do néfron, contribui de maneira significativa para o funcionamento dos rins.

Os segmentos conectores se fundem com o **túbulo coletor inicial** no labirinto cortical, e essas estruturas se fundem com o **duto coletor cortical** no raio medular. O túbulo coletor inicial se compõe de **células principais** e de **células intercaladas**; assim, constitui um epitélio heterogêneo. A altura do epitélio do túbulo coletor inicial é tipicamente intermediária entre a altura do segmento conector e a do duto coletor cortical.

O duto coletor desce pelo raio medular, atravessa a medula externa e a interna e, depois de se fundir várias vezes com outros dutos coletores, se abre no ápice papilar ou na borda da crista renal. Na maior parte de sua extensão, os dutos coletores estão revestidos com epitélio cuboide simples (Figs. 11.19, 11.21 e 11.22). Em carnívoros, o epitélio permanece baixo o tempo todo, e em ungulados o epitélio nas partes medulares pode ser colunar simples ou mesmo de transição nas proximidades do ápice papilar.

Dutos coletores corticais e medulares externos (DCME) contêm tanto células principais como células intercaladas (Fig. 11.22). As **células principais** constituem cerca de dois terços das

células; têm perfil baixo e apresentam uma superfície apical lisa, com poucas microprojeções apicais curtas, e um cílio central solitário. As células principais contêm relativamente poucas organelas, e as mitocôndrias são pequenas orientadas de forma aleatória. Possuem pregas conspicuas de membrana plasmática basolateral e membranas celulares laterais relativamente retilíneas. As células principais estão envolvidas na secreção de potássio e na reabsorção de água regulada pelo sódio, pelo cloreto e pelo hormônio antidiurético. **Células intercaladas** são encontradas ao longo da maioria do duto coletor. No segmento conector, túbulo coletor inicial e duto coletor cortical, há pelo menos três tipos distintos de células intercaladas: tipo A, um tipo de célula secretora de ácido; tipo B, um tipo de célula secretora de bicarbonato; e células intercaladas, não-A e não-B, cuja função ainda não foi caracterizada por completo. Os subtipos de células intercaladas podem ser diferenciáveis tanto por suas características ultraestruturais como pela localização subcelular de transportadores específicos envolvidos na regulação acidobásica. As localizações das proteínas transportadoras específicas em subtipos de células intercaladas serão descritas na seção que trata das relações funcionais-estruturais.

Em condições basais, as células intercaladas do tipo A contêm numerosas mitocôndrias, número moderado de microprojeções de membrana plasmática apical, tubulovesículas citoplasmáticas apicais proeminentes, pregueamento moderado da membrana plasmática basolateral e um núcleo central. As células intercaladas do tipo B apresentam um citoplasma mais denso e uma densidade mitocondrial mais alta do que as células do tipo A, uma superfície apical lisa, pequenas vesículas citoplasmáticas ao longo da maioria das células, com uma faixa isenta de vesículas de citoplasma por baixo da membrana plasmática

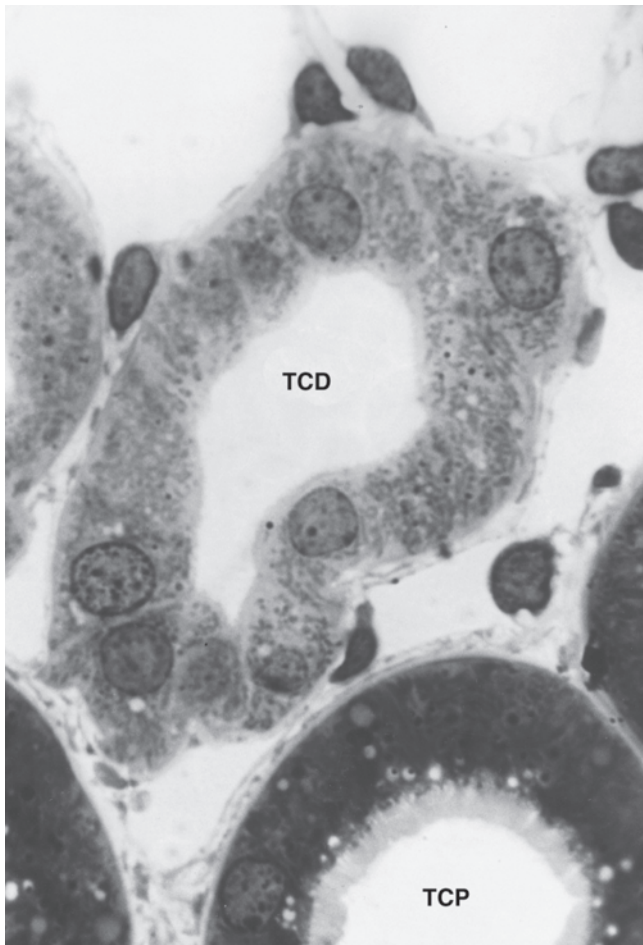


FIGURA 11.20 Túbulo contornado distal (cão). As células do túbulo contornado distal (TCD) não possuem borda em escova, contêm numerosas mitocôndrias e possuem o núcleo na região apical. Observe o túbulo contornado proximal (TCP) com uma nítida borda em escova. Epon-Araldite. Azure II, azul de metileno ($\times 1.320$).

apical, pregueamento conspicuo da membrana plasmática basolateral e um núcleo excêntrico. As células não-A, não-B são identificadas com mais facilidade no segmento conector. Essas células exibem altíssima densidade mitocondrial, microprojeções proeminentes da membrana plasmática apical que se salientam para o lúmen tubular e vesículas citoplasmáticas em número relativamente pequeno.

Os segmentos dos dutos coletores medular externo e medular interno inicial contêm células principais e células intercaladas secretoras semelhantes às células intercaladas do tipo A. A prevalência de células intercaladas diminui de forma gradual nos segmentos do duto coletor distal; além disso, essas células estão essencialmente ausentes no duto coletor medular interno terminal.

No **duto coletor medular interno (DCMI)** terminal, as células principais também desaparecem, e o tipo celular predominante, denominado célula do duto coletor medular interno, é uma célula epitelial mais alta composta por microprojeções apicais curtas e grossas com glicocálice conspicuo, uma quantidade um tanto pequena de membrana plasmática basolateral e poucas organelas citoplasmáticas.

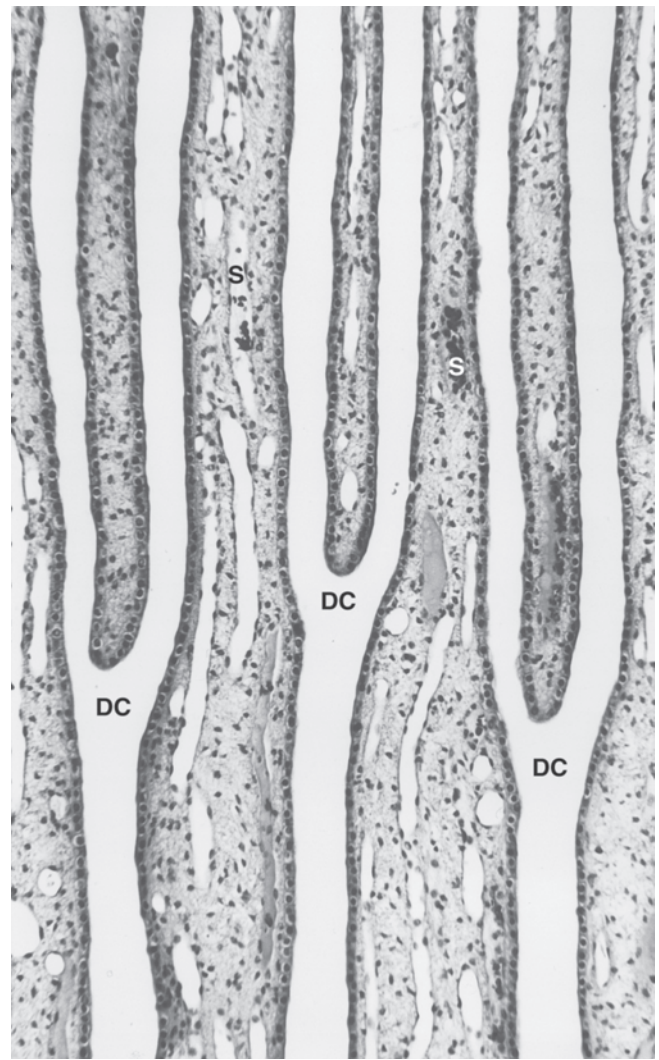


FIGURA 11.21 Confluência de dutos coletores medulares internos (cavalo). Estão ilustrados seis dutos coletores menores coalescendo para formar três dutos coletores maiores (DC). A figura também mostra alguns vasos sanguíneos (S) e um interstício relativamente extenso. Hematoxilina e eosina ($\times 170$).

Vasculatura do rim

Cada rim é irrigado por uma única **artéria renal** que se origina na aorta abdominal. A ramificação da artéria renal pode ocorrer nas proximidades do hilo ou no interior do seio renal. Esses ramos se dividem em **artérias interlobares**, as quais ascendem no parênquima renal até a junção corticomedular (Fig. 11.23). Neste ponto, as artérias interlobares formam vasos variavelmente arqueados conhecidos como **artérias arciformes**.

As artérias arciformes emitem **artérias interlobulares**, que avançam pelo labirinto cortical e originam as **arteríolas aferentes** que irrigam os glomérulos. A parede da arteríola aferente é a principal localização das células justaglomerulares que produzem renina. Os tufo capilares glomerulares são drenados por **arteríolas eferentes**. As arteríolas eferentes que provêm dos glomérulos localizados no córtex superficial ou intermediário se distribuem até as **redes capilares peritubula-**

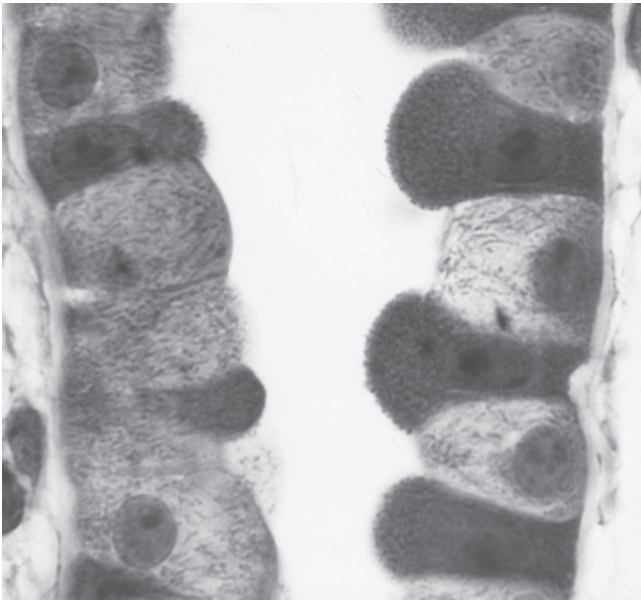


FIGURA 11.22 Duto coletor no raio medular (cavalo). Esse duto coletor está revestido por dois tipos celulares. A célula principal apresenta coloração tênue e contém um número relativamente pequeno de mitocôndrias irregulares. As células intercaladas são aquelas com coloração intensa se salientando na direção do lúmen. A superfície apical das células intercaladas mostra-se irregular por causa das numerosas microprojeções apicais. JB-4 plástico. Hematoxilina, eosina e floxina ($\times 1.320$).

res dos capilares fenestrados. Evidências consistentes sugerem que as células endoteliais dos capilares peritubulares corticais sintetizam o hormônio eritropoetina, o qual estimula a produção de eritrócitos.

As arteríolas eferentes de glomérulos justamedulares fornecem sangue para toda a medula. Essas arteríolas se dividem na faixa externa da medula externa, originando *vasa recta* descendentes (vasos retos). As *vasa recta* descendentes irrigam as redes capilares peritubulares adjacentes ao longo da extensão da medula. Os capilares drenam para as *vasa recta* ascendentes, as quais ascendem na medula. As *vasa recta* descendentes são arteríolas com endotélio contínuo, ao passo que as *vasa recta* ascendentes são vênulas com endotélio fenestrado. Muitas das *vasa recta* descendentes e ascendentes se reúnem para formar feixes vasculares que estão distribuídos de forma regular pela medula inteira (Fig. 11.24).

Em geral, as veias acompanham as artérias e compartilham o mesmo nome. A drenagem venosa da medula é resolvida pelas *vasa recta* ascendentes que deságuam nas veias arciformes ou, ocasionalmente, nas veias interlobulares. A drenagem venosa do córtex basicamente é realizada pelos capilares peritubulares que deságuam em *veias estreladas*, *veias interlobulares* ou *veias arciformes*. As veias arciformes esvaziam-se nas *veias interlobares*, as quais coalescem para formar uma única veia renal que deixa o hilo e deságua na veia cava caudal. Em carnívoros, um sistema de veias corticais superficiais e profundas conecta os capilares nessas regiões a veias mais calibrosas. As veias corticais superficiais esvaziam-se nas veias estreladas nas proximidades da superfície cortical, enquanto as veias corticais profundas esvaziam-se nas veias arciformes. Em carnívoros, as veias estreladas

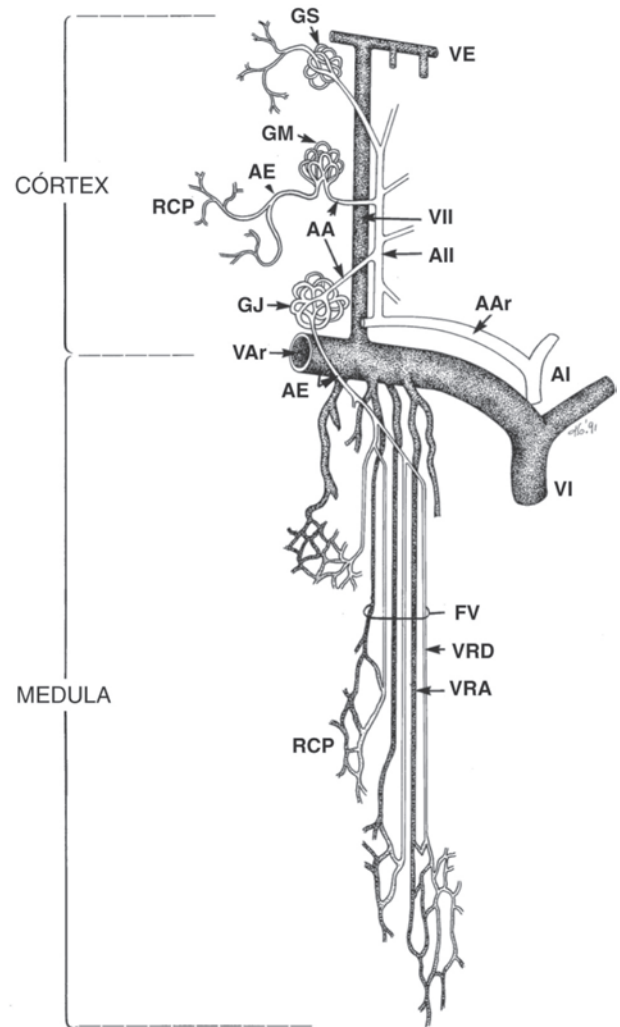


FIGURA 11.23 Ilustração esquemática da vasculatura do rim. O fluxo sanguíneo arterial ocorre através da artéria renal, artérias interlobares (AI), artérias arciformes (AAr), artérias interlobulares (AII), arteríolas aferentes (AA), glomérulos e arteríolas eferentes (AE). As arteríolas eferentes que provêm dos glomérulos superficiais (GS) e dos glomérulos mediocorticais (GM) irrigam a rede capilar peritubular (RCP) em todas as partes do córtex. As arteríolas eferentes oriundas dos glomérulos justaglomerulares (GJ) irrigam as *vasa recta* descendentes (VRD) e as redes capilares peritubulares (RCP) da medula. A drenagem venosa das redes capilares peritubulares no córtex envolve veias estreladas (VE), veias interlobulares (VII) e/ou veias arciformes (VAr). A drenagem venosa das redes capilares peritubulares na medula se dá principalmente através das *vasa recta* ascendentes (VRA). As veias interlobulares do córtex e as *vasa recta* ascendentes da medula convergem nas veias arciformes na junção corticomedular. As veias arciformes são drenadas pelas veias interlobares (VI), que se esvaziam na veia renal. Com frequência as *vasa recta* descendentes e as ascendentes formam feixes vasculares (FV). (Redesenhada de Koushanpour E, Kriz W. *Renal Physiology. Principles, Structure and Function*. New York: Springer-Verlag, 1986.)

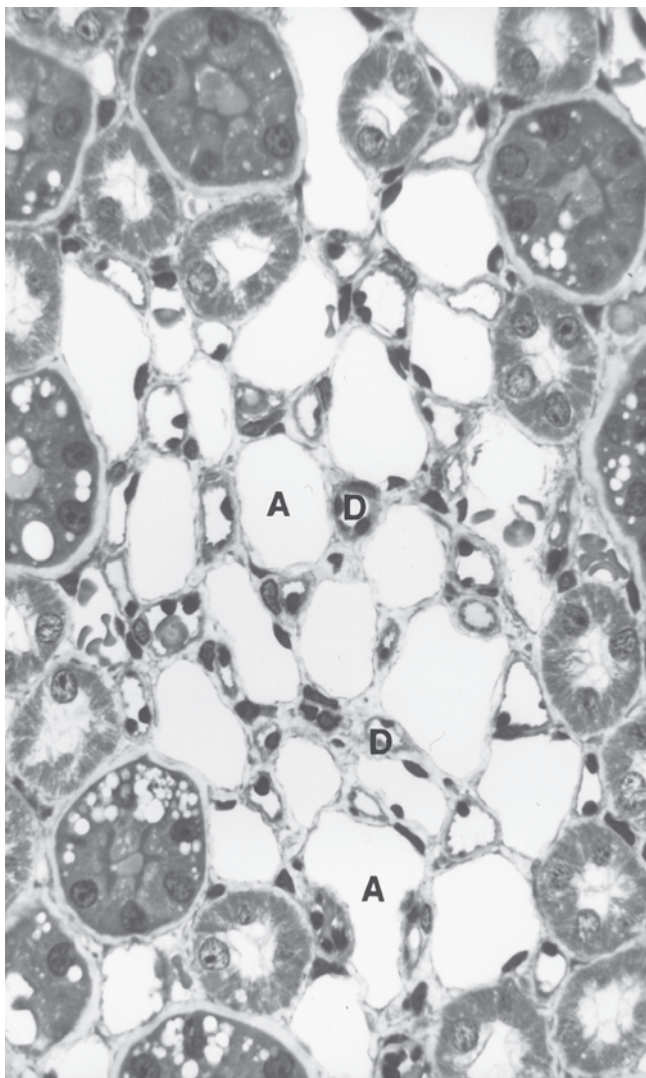


FIGURA 11.24 Feixe vascular na medula externa (cão). As *vasa recta* descendentes (D) são as pequenas arteríolas redondas no feixe vascular, e as *vasa recta* ascendentes (A) são os grandes capilares venozos de forma irregular no feixe. Esses vasos constituem a irrigação e a drenagem principal da medula. JB-4 plástico. Hematoxilina, eosina e floxina ($\times 530$).

são calibrosas. Em cães, as veias estreladas estão mergulhadas no tecido cortical nas proximidades da superfície do rim; em gatos, são superficiais, recebendo a denominação de veias capsulares. Na maioria das espécies, as veias estreladas esvaziam-se nas veias interlobulares, mas as veias capsulares em gatos convergem na direção do hilo renal para se unirem à veia renal.

O sistema arterial intrarrenal não proporciona um bom sistema circulatório colateral. Como resultado, quando uma artéria mais calibrosa sofre oclusão, ocorre morte do tecido irrigado por essa artéria. Por exemplo, quando uma artéria arciforme se torna ocluída, ocorre lesão de uma porção do rim em forma de cunha, incluindo o córtex e a medula.

Interstício, linfáticos e nervos

Normalmente, o interstício entre os túbulos renais e os vasos sanguíneos é esparsos, sobretudo no córtex, onde os túbulos e vasos ficam muito próximos. Há presença de maior quantidade de interstício na medula, em particular na medula interna. O interstício contém diversos tipos de células intersticiais e a matriz extracelular, a qual se compõe de fibras de colágeno, glicoproteínas e proteoglicanos. As células intersticiais incluem fibroblastos, células derivadas da medula óssea e uma única célula intersticial repleta de lipídios que é especialmente conspicua na medula interna. As células ocupadas por lipídios têm forma estrelada e produzem prostaglandina E_2 .

Os linfáticos são encontrados no interstício que circunda as artérias intrarrenais; esses vasos têm início no polo vascular do glomérulo, ou mais distalmente ao longo da arteríola aferente, e continuam até o hilo renal.

O rim possui inervação eferente ao músculo liso das artérias, arteríolas aferentes e eferentes e *vasa recta* descendentes; os nervos avançam pelo interstício que circunda os vasos. Numerosos axônios e terminais nervosos também estão presentes na área do aparelho justaglomerular; eles contatam as células justaglomerulares da arteríola aferente produtoras de renina.

Aparelho justaglomerular

O aparelho justaglomerular está localizado no polo vascular do glomérulo (Figs. 11.6 e 11.25). Seus componentes são a mácula densa, as células mesangiais extraglomerulares e as células justaglomerulares. A **mácula densa** é um aglomerado de células epiteliais especializadas no ramo ascendente grosso cortical, no local onde esse ramo avança entre as arteríolas aferente e eferente (Figs. 11.5, 11.6 e 11.25). As células são altas e estreitas, em comparação com as células do ramo ascendente grosso típico, e os espaços intercelulares entre elas parecem estar dilatados. A região basal da mácula densa está adjacente às células mesangiais extraglomerulares. As **células mesangiais extraglomerulares** (células de Polkissen, células *lacis*, células de Goormaghtigh) são encontradas entre a mácula densa e as duas arteríolas e continuam com as células mesangiais no interior do glomérulo. As células são achatadas e dispostas em várias camadas. Junções de hiato conectam as células mesangiais extraglomerulares entre si, com células mesangiais intraglomerulares e com células justaglomerulares, mas não com as da mácula densa. As **células justaglomerulares** (JG ou **granulares**) se localizam principalmente na arteríola aferente e são derivadas de músculo liso (Fig. 11.25). Essas células contêm grânulos de renina circundados por membrana com tamanho e forma irregulares. As terminações nervosas simpáticas observadas nas proximidades das células JG são consistentes com estimulação simpática da liberação de renina.

Relações de estrutura-função no rim

Função geral

O rim excreta detritos metabólicos, regula o volume e a composição dos líquidos corporais e regula a pressão arterial sistêmica. A eliminação de restos nitrogenados como creatinina,

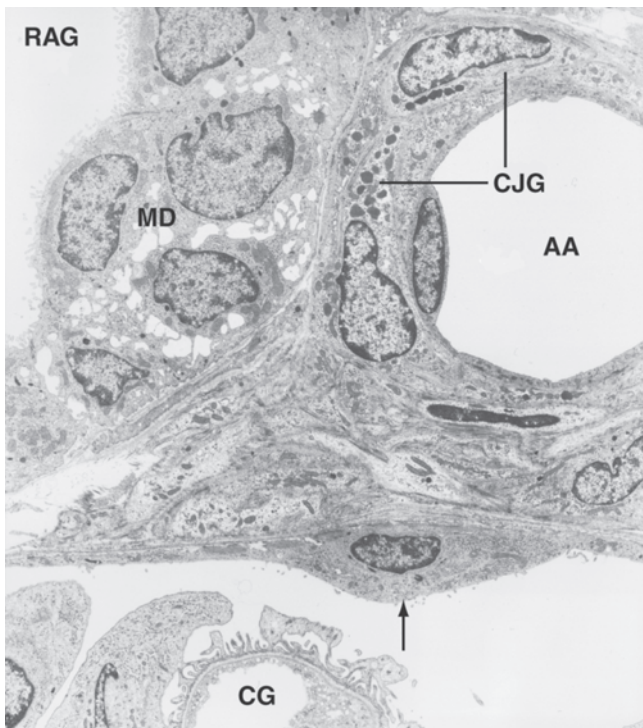


FIGURA 11.25 Micrografia eletrônica de transmissão do aparelho justaglomerular (rato). A mácula densa (MD) está localizada no ramo ascendente grosso (RAG), onde transita entre as arteríolas aferente e eferente. É comum que as células da mácula densa sejam mais altas e estreitas do que as células circunjacentes do ramo ascendente grosso, e exibam espaços intercelulares dilatados. Duas células justaglomerulares (CJG) com grânulos elétrons-densos estão presentes na parede da arteríola aferente (AA). Células mesangiais extraglomerulares se situam entre a mácula densa e o polo vascular do glomérulo. Uma célula epitelial parietal (seta) e parte de um capilar glomerular (CG) também são visíveis ($\times 3.700$).

ureia e ácido úrico ocorre em grande parte pela filtração dessas substâncias no glomérulo. A regulação renal do volume e a composição dos líquidos corporais é obtida em decorrência de mudanças na velocidade de filtração glomerular e nos processos de transporte dos diversos epitélios tubulares renais. O rim responde a fatores locais e sistêmicos para a manutenção de fluido, eletrólito e homeostase acidobásica.

Filtração e regulação da pressão arterial

Embora os rins sejam responsáveis apenas por pequeno percentual do peso corporal dos animais domésticos, variando no máximo de 1% em gatos até 0,2% em bovinos, esses órgãos recebem fenomenais 20 a 25% do débito cardíaco. Do volume sanguíneo que chega aos rins, aproximadamente 20% são filtrados através da parede capilar glomerular, formando o filtrado glomerular. No entanto, ocorre reabsorção de 99% do filtrado glomerular pelos túbulos renais, e, assim, apenas 1% do volume filtrado será excretado na forma de urina. A filtração através da parede capilar glomerular é promovida em particular pela pressão hidrostática do sangue intracapilar; tanto a pressão arterial sistêmica como a resistência nas arteríolas aferente e eferente contribuem para a pressão hidrostática intracapilar. Basicamente, a filtração sofre oposição por meio da pressão osmótica exercida

pelas proteínas plasmáticas; a pressão hidrostática no espaço urinário também se opõe à filtração, mas em circunstâncias normais esse efeito é desprezível. A barreira à filtração criada pela parede capilar glomerular é seletiva tanto para tamanho como para carga. Assim, substâncias acima de aproximadamente 40.000 kD de peso molecular são, de modo geral, retidas no interior do lúmen do capilar. As macromoléculas aniônicas menores são retidas de maneira mais eficaz do que as macromoléculas catiônicas por causa das cargas aniônicas da barreira de filtração.

O endotélio bloqueia a filtração das células sanguíneas e das plaquetas. Água e solutos filtráveis são deslocados através dos poros endoteliais através da MBG e através das fendas de filtração entre os processos podálicos dos podócitos até o espaço urinário. A seletividade de tamanho da barreira de filtração é basicamente criada pelas proteínas unidas de forma estreita na lâmina densa da MBG. A seletividade de carga é criada pelas moléculas aniônicas que revestem as células endoteliais e os podócitos e pela MBG. Esses elementos repelem e bloqueiam a filtração de pequenas proteínas plasmáticas aniônicas, embora moléculas neutras ou catiônicas de mesma forma e tamanho possam ser filtradas. A filtração normal também depende da eliminação de macromoléculas presas na barreira de filtração; as células mesangiais fagocitam moléculas aprisionadas na MBG e os podócitos fagocitam ou promovem endocitose de moléculas aprisionadas na superfície dos podócitos e nas fendas da membrana.

As células mesangiais e os podócitos mantêm a integridade estrutural do tufo capilar. Essas células também contribuem para a regulação da perfusão dos capilares glomerulares. Elas se contraem ou relaxam em grande parte por causa da resposta a sinais provenientes da mácula densa; assim, alteram a resistência no interior das alças capilares, modificando assim o fluxo sanguíneo glomerular. A filtração também é regulada pela resistência nas arteríolas aferente e eferente.

Finalmente, o aparelho justaglomerular (Fig. 11.25) não apenas regula a velocidade do fluxo e a pressão de perfusão em glomérulos individuais, mas também contribui para a regulação da pressão sanguínea sistêmica. As células justaglomerulares liberam **renina** em resposta à reduzida pressão de perfusão renal, à estimulação nervosa simpática ou à sinalização proveniente da mácula densa. A renina catalisa a conversão do angiotensinogênio plasmático para angiotensina I, que é convertida em **angiotensina II** em muitos tecidos. Essa angiotensina II aumenta a pressão sanguínea sistêmica por vasoconstrição e pelo aumento do volume intravascular. Angiotensina II aumenta o volume do líquido intravascular por meio da estimulação da reabsorção de sódio (e, portanto, de água) no túbulo proximal e também pela estimulação da secreção de aldosterona adrenal, o que promove a captação de sódio no duto coletor.

Função do túbulo

O filtrado glomerular atravessa os túbulos renais, nos quais ocorrem reabsorção de solutos e água e secreção de solutos. A reabsorção de solutos e água através do epitélio tubular renal até os capilares peritubulares ocorre por vias transcelulares e paracelulares.

A **via transcelular** utiliza processos ativos e passivos para mobilizar substâncias através das membranas plasmáticas e do citoplasma. O transporte ativo necessita de **proteínas de transporte** da membrana plasmática e de energia do ATP para que íons espe-

cíficos sejam mobilizados através da membrana, frequentemente contra um gradiente eletroquímico. As membranas plasmáticas também contêm **proteínas de canal** e **proteínas transportadoras** que não utilizam ATP; essas proteínas facilitam o movimento de íons ou da água através das membranas lipídicas, com frequência impulsionados por gradientes gerados por transportadores ativos.

A **via paracelular** envolve o movimento passivo de água e de solutos do lúmen do túbulo para o interstício através de junções nas células epiteliais e de espaços intercelulares laterais. O movimento através da via paracelular também é promovido por gradientes gerados por transportadores ativos, mas fica limitado pela permeabilidade das junções estreitas que unem as células. Túbulos proximais exibem junções estreitas permeáveis; é permitido um transporte paracelular significativo, porém o epitélio não pode manter gradientes grandes. No ramo ascendente grosso, no túbulo contornado distal e no duto coletor as junções estreitas são relativamente impermeáveis; ocorre pouco transporte paracelular, mas são mantidos elevados gradientes de sal e água.

A estrutura das células epiteliais do túbulo renal reflete sua função. Por exemplo, o transporte transmembrana depende da área de superfície da membrana plasmática e da geração de ATP mitocondrial. A elevada capacidade para o transporte transmembrana no túbulo proximal é possibilitada pela amplificação das membranas plasmáticas apicais e basolaterais e pela grande densidade mitocondrial. No outro extremo, ocorre transporte transmembrana apenas limitado nos ramos finos da alça de Henle, os quais possuem membranas plasmáticas relativamente simples e poucas mitocôndrias.

Túbulo proximal

Normalmente, o túbulo proximal (Figs. 11.13 e 11.14) reabsorve cerca de 85% da água e dos sais no filtrado glomerular e 100% da glicose, dos aminoácidos, dos peptídeos e das proteínas de baixo peso molecular filtrados. A absorção de solutos e água é resultante do gradiente de sódio entre lúmen e sangue criado pelo transporte ativo de sódio através da membrana plasmática basolateral. A extensa área da superfície da membrana plasmática apical desenvolvida pela borda em escova contém numerosas **proteínas de transporte** específicas que acoplam a absorção de sódio com outros processos de transporte, como a absorção de bicarbonato e glicose. A reabsorção de água segue o gradiente químico criado pela reabsorção ativa de sódio; canais de água (**aquaporinas**) permitem que a água atravesse a membrana lipídica hidrofóbica. O túbulo proximal não é um epitélio muito denso e não pode gerar grandes gradientes eletroquímicos. Assim, embora a maior parte da água e dos solutos filtrados seja reabsorvida no túbulo proximal, o líquido do túbulo que ingressa no ramo descendente fino é essencialmente isotônico.

Proteínas de baixo peso molecular e peptídeos são filtrados, mas em geral são reabsorvidos por completo no túbulo proximal. Essas moléculas são capturadas do lúmen por endocitose mediada por receptor em vesículas endocíticas e são metabolizadas em endossomos e lisossomos. Um aspecto característico da doença glomerular é um aumento na quantidade e no tamanho das proteínas filtradas, com um aumento concomitante no sistema lisossômico do túbulo proximal que fica visível ao microscópio óptico. Ao ser excedida a capacidade do sistema lisossômico, surge proteína na urina; com frequência esse é o primeiro sinal de doença renal.

O túbulo proximal também secreta íons orgânicos, inclusive muitos agentes farmacológicos e toxinas. A captação dessas substâncias no sangue e sua secreção para o lúmen podem concentrar o íon orgânico no túbulo proximal, em alguns casos até níveis tóxicos. É comum que a lesão do túbulo proximal seja o primeiro sinal de lesão tóxica, podendo acarretar insuficiência renal. Em cenários clínicos, um exemplo é a insuficiência renal causada pela administração do antibiótico gentamicina, secretado pelo túbulo proximal.

Ramos finos e ramo ascendente grosso da alça de Henle

O arranjo físico e as características de transporte dos ramos finos (Figs. 11.4, 11.17, 11.18 e 11.19) e do ramo ascendente grosso da alça de Henle (Fig. 11.19) permitem que o rim produza urina concentrada com um gasto mínimo de energia. Um **sistema de contracorrente** é gerado pela estrita aposição dos ramos finos descendente e ascendente e pela direção oposta do fluxo do líquido tubular nesses túbulos. As *vasa recta* descendentes e ascendentes possuem arranjo de contracorrente similar. O mecanismo de contracorrente, juntamente com a reabsorção ativa de NaCl pelo ramo ascendente grosso e com as permeabilidades seletivas dos ramos finos à água, sal e ureia origina e mantém um interstício medular hipertônico e possibilita a produção de urina concentrada.

O líquido tubular deixa o túbulo reto proximal, atravessa o ramo descendente fino através das regiões mais profundas da medula, faz um retorno abrupto e, em seguida, ascende através do ramo ascendente fino e do ramo ascendente grosso em néfrons de alça longa ou pelo ramo ascendente grosso em néfrons de alça curta. Os ramos finos ascendente e descendente, embora semelhantes na estrutura, exibem permeabilidades distintas que são elementos necessários do mecanismo de contracorrente para concentração. Outro componente fundamental para esse sistema é a osmolaridade intersticial progressivamente crescente na medula e o arranjo de contracorrente das *vasa recta* descendentes e ascendentes. Descreve-se a seguir como ambos funcionam em conjunto. O ramo descendente fino dos néfrons de alça longa é permeável à água, mas impermeável ao sódio e à ureia. O líquido tubular isosmótico entra no ramo descendente fino e avança através de uma osmolaridade ambiente crescente na medula; a água é reabsorvida por mecanismos passivos e, na altura da curva abrupta, a tonicidade do líquido luminal está elevada. O túbulo fino retorna e ascende através de uma osmolaridade intersticial progressivamente mais baixa. O ramo ascendente fino é permeável ao sódio, mas possui relativa impermeabilidade à água. Assim, o sódio se desloca ao longo de seu gradiente de concentração para o interstício e é reabsorvido sem água; quando o líquido tubular alcança o ramo ascendente grosso, ele está praticamente isotônico. Esses processos ocorrem quase que por completo por mecanismos passivos. O baixo nível de transporte ativo e as permeabilidades seletivas dos ramos finos têm correlação com sua estrutura, incluindo as membranas plasmáticas não complicadas, poucas mitocôndrias e as junções estreitas complexas que não permitem vazamentos.

As *vasa recta* (Figs. 11.23 e 11.24) estão dispostas em padrão similar ao dos ramos finos, com partes descendentes e ascendentes conectadas por um giro abrupto. A osmolaridade plasmática no interior das *vasa recta* descendentes (VRD) é aproximadamente igual à do interstício cortical. As VRD passam por concentrações

intersticiais mais elevadas de NaCl e ureia de forma progressiva. Elas não são fenestradas, mas permitem que ocorra difusão paracelular de NaCl e movimento transcelular de ureia e água para o interstício medular por meio de proteínas específicas. As *vasa recta* ascendentes (VRA) são fenestradas e, portanto, permeáveis à água, NaCl e ureia, permitindo um equilíbrio praticamente até à isotonicidade quando AVR deixam a medula hipertônica. Esse sistema permite um aporte sanguíneo adequado à medula interna sem que ocorra degradação da hipertonicidade intersticial.

O ramo ascendente grosso também gera hipertonicidade medular pela reabsorção de sal sem água. O epitélio do ramo ascendente grosso apresenta extenso pregueamento da membrana plasmática basolateral que contém $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase (adenosina trifosfatase) em abundância. Essa enzima bombeia ativamente sódio da célula para o interstício; as numerosas mitocôndrias interpostas entre os pregueamentos da membrana plasmática produzem a energia necessária. Os gradientes eletroquímicos criados pela $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase basolateral promovem absorção de íons do lúmen pelo **cotransportador NaK_2Cl** na membrana plasmática apical. Esse transportador é exclusivo do ramo ascendente grosso e inativado pelos medicamentos furosemida e bumetanida, conhecidos como “diuréticos de alça”, porque promovem excreção de água e sal da alça de Henle. O ramo ascendente grosso é impermeável à água; desse modo, a ávida captação de íons reduz a tonicidade do líquido tubular e aumenta a tonicidade do interstício medular.

Túbulo contornado distal

No túbulo contornado distal (TCD) (Fig. 11.20), o transporte ativo promove reabsorção de sódio e cloreto. Considerando que o TCD é impermeável à água, a osmolaridade do líquido tubular cai para cerca de 100 mOsm/kg; assim, o TCD é denominado “segmento de diluição”. A $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase basolateral transporta sódio até o interstício; um **cotransportador de NaCl** na membrana plasmática apical, o local de ação dos diuréticos da classe das tiazidas, promove mediação da absorção de sódio e cloreto do lúmen. O TCD reabsorve cálcio através do transporte ativo pela **Ca-ATPase** basolateral e do transporte ativo secundário através dos canais de cálcio apicais e de um trocador de sódio/cálcio basolateral. Os complexos pregueamentos da membrana plasmática basolateral acomodam as muitas proteínas de transporte de íons e a enorme quantidade de mitocôndrias produz a energia necessária para as elevadas taxas de transporte ativo.

Duto coletor

O duto coletor (Figs. 11.19, 11.21 e 11.22) regula a composição final da urina e mantém a homeostase sistêmica acidobásica e de sódio, potássio e água. Os diversos tipos de células epiteliais no duto coletor realizam essas funções fisiológicas específicas.

Células intercaladas estão envolvidas na regulação acidobásica. O duto coletor cortical (DCC) pode secretar tanto ácido como bicarbonato; essa função é efetuada por diferentes subtipos de células intercaladas. As células intercaladas do tipo A secretam de forma ativa ácido através dos sistemas apicais **H-ATPase** e **H,K-ATPase**; bicarbonato é reabsorvido pelo **trocador de ânions $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$** basolateral AE1. As células intercaladas do tipo B secretam bicarbonato através de um trocador de ânions apical diferente, a pendrina; prótons são transportados até o inter-

tício por bombas de prótons basolaterais. A função das células intercaladas não-A, não-B ainda não foi esclarecida. Essas células possuem **pendrina** na sua parte apical, sugerindo que podem secretar bicarbonato; também possuem H-ATPase que, por sua vez, indica a possibilidade de secretarem prótons. Dutos coletores medulares podem secretar ácido, mas não bicarbonato. Esses segmentos contêm apenas células intercaladas secretoras de ácido parecidas com as células intercaladas do tipo A presentes no DCC.

As células intercaladas secretoras de ácido sofrem mudanças estruturais para aumentar a eficiência da secreção ácida. As tubulovesículas citoplasmáticas apicais contêm bombas de prótons. Durante a acidose, essas vesículas se fundem com a membrana plasmática apical, amplificando essa membrana e movimentando as bombas de prótons para onde possam bombear ácido para o líquido tubular. A ativação da secreção de bicarbonato promove mudanças estruturais semelhantes nas células intercaladas do tipo B; vesículas que contêm o trocador de íons pendrina são inseridas na membrana plasmática apical.

As células principais e as células do duto coletor medular interno (DCMI) regulam a excreção de sódio e água. As principais reabsorvem sódio por meio da $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase na membrana plasmática basolateral e nos canais de sódio existentes na membrana plasmática apical. Esses dois trajetos de absorção de sódio são intensificados pela **aldosterona**, um hormônio adrenal.

As células principais e as células DCMI também regulam a excreção de água renal, mas esse processo depende de um interstício medular hipertônico e do **hormônio antidiurético (ADH)**. As células principais contêm canais apicais e basolaterais para água (aquaporinas). O canal apical de água, **aquaporina 2**, é regulado pelo ADH. Quando há necessidade de se conservar água, o ADH liberado pela hipófise ativa os canais de água apicais. O gradiente osmótico entre o líquido tubular e o interstício conduz a água pelos canais de água nas membranas plasmáticas até o interstício. O gradiente é mantido, apesar da progressiva concentração de líquido tubular, pois o interstício medular também fica progressivamente mais hipertônico. Quando há necessidade de se excretar água em excesso, o ADH desaparece, os canais de água apicais se tornam afunccionais e a água permanece no lúmen tubular.

No DCMI, as células principais e as células do DCMI também contêm transportadores de ureia. Os transportadores de ureia na membrana plasmática apical (UT-A1 e UT-A3) facilitam a sua captação. Também está presente um transporte de ureia basolateral facilitado, mas ainda são desconhecidos os transportadores específicos. A captação da ureia através desses transportadores fica estimulada pelo ADH e contribui para a manutenção do interstício medular hipertônico e, portanto, para a conservação de água.

Tanto as células intercaladas como as células principais participam na regulação da excreção de potássio. As células principais secretam potássio através da $\text{Na}^+\text{-K}^+$ ATPase basolateral e dos canais de potássio apicais. As células intercaladas são capazes de promover reabsorção de potássio pela H,K-ATPase apical e canais de potássio basolaterais.

VIAS URINÁRIAS

As vias urinárias abrangem os cálices (grandes ruminantes e porcos [Fig. 11.26]), a pelve renal (cavalo [Fig. 11.27], carnívoros,

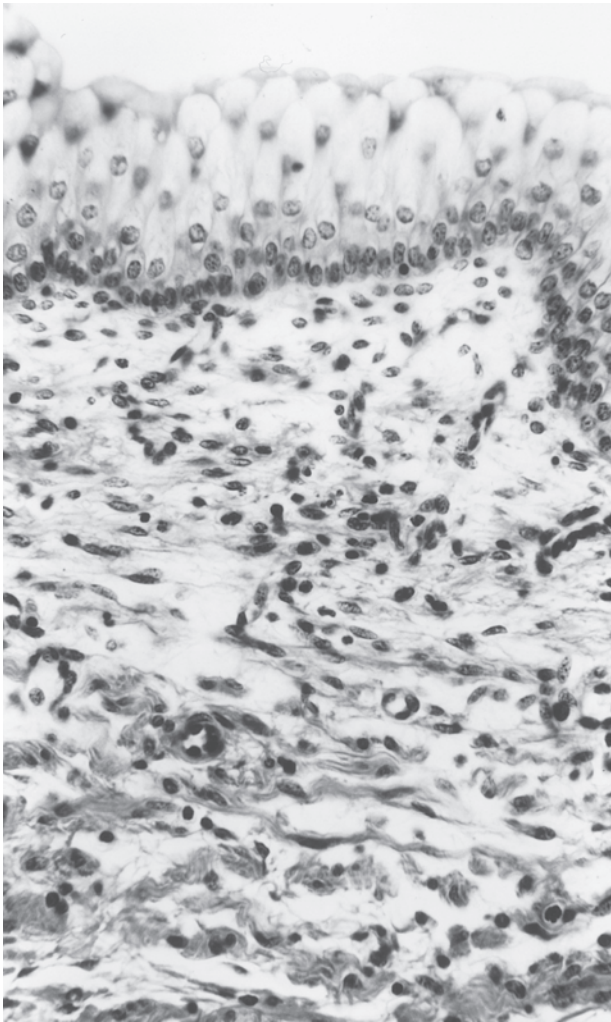


FIGURA 11.26 Cálice (porco). O epitélio de transição reveste a superfície interna do cálice. A própria-submucosa é uma camada de tecido conjuntivo frouxo com numerosos pequenos vasos. Algumas fibras de músculo liso amplamente separadas formam a túnica muscular. Hematoxilina e eosina ($\times 335$).

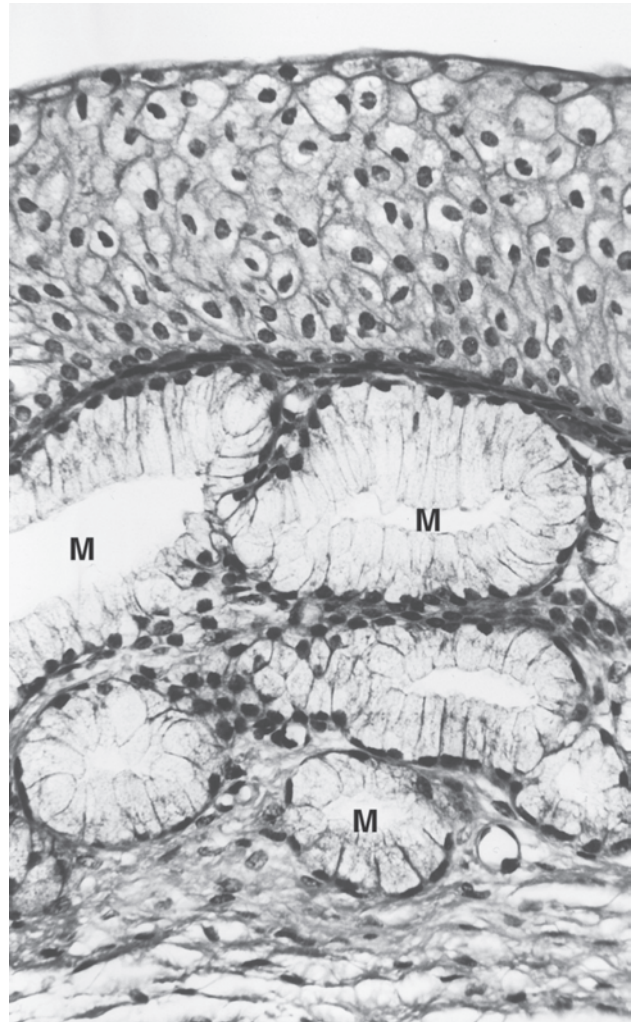


FIGURA 11.27 Pelve renal (cavalo). Glândulas mucosas (M) são encontradas na mucosa imediatamente abaixo do epitélio de transição da pelve renal e do ureter proximal em cavalos, mulas e jumentos. Dutos (não visualizados nesta secção) penetram no epitélio sobrejacente e transportam a secreção até o lúmen. Hematoxilina e eosina ($\times 335$).

pequenos ruminantes e porcos), os ureteres (Fig. 11.28), a bexiga (Fig. 11.29) e a uretra (Fig. 11.30). Essas estruturas possuem organização histológica similar que contém uma túnica mucosa de epitélio de transição com até oito células de profundidade; uma camada de tecido conjuntivo frouxo subjacente (própria-submucosa); uma túnica muscular de músculo liso formando camadas longitudinal interna, circular intermediária e longitudinal externa; e uma túnica adventícia de tecido conjuntivo frouxo ou uma túnica serosa de mesotélio e tecido conjuntivo quando estiver presente um revestimento peritonal visceral. As variações desse padrão geral são:

1. **Pelve renal:** em cavalos, glândulas mucosas (glândulas tubuloalveolares ramificadas simples) presentes na mucosa contribuem para a natureza viscosa/filamentosa da urina equina (Fig. 11.27). O epitélio de transição tem apenas algumas células de profundidade.
2. **Ureter:** o ureter possui um lúmen estreito. Quando não está distendido, a mucosa se dobra longitudinalmente, confe-

rindo ao lúmen um aspecto estrelado nas secções transversais. Em cavalos, estão presentes glândulas mucosas no uréter proximal.

3. **Bexiga: células superficiais** são grandes células epiteliais de transição que revestem o lúmen. Quando a bexiga está relaxada, as células superficiais contêm tubulovesículas membranosas intracitoplasmáticas extensas que, segundo se acredita, inserem-se na membrana plasmática quando a bexiga está distendida. As células de transição superficiais exibem extensos pregueamentos de membrana plasmática basolateral que fazem interdigitação com a membrana plasmática das células de transição subjacentes. Células de transição adjacentes estão conectadas por numerosos desmossomos com longos filamentos intermediários que se estendem pelo citoplasma; supõe-se que os desmossomos e os filamentos intermediários mantenham a integridade epitelial, assim como se esticam e se achatam durante a distensão da bexiga. Uma lâmina muscular composta por pequenos feixes isolados de

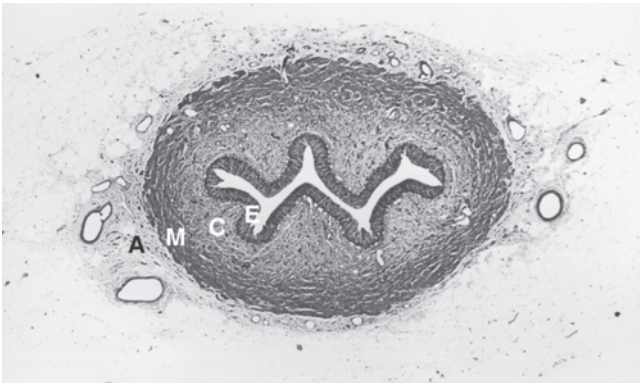


FIGURA 11.28 Ureter (cão). Pregas mucosas longitudinais criam um lúmen em forma estrelada. As camadas epitelial (E), de tecido conjuntivo (C), muscular (M) e adventícia (A) podem ser diferenciadas. Hematoxilina e eosina ($\times 50$).

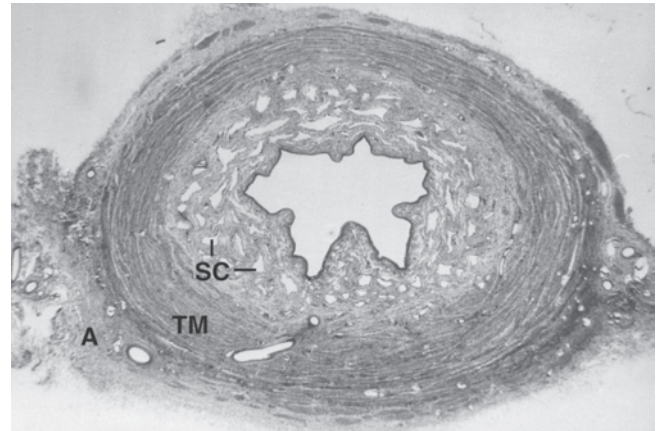


FIGURA 11.30 Uretra (cadela). A mucosa apresenta pregas longitudinais. No interior do tecido conjuntivo frouxo da própria-submucosa, existem numerosos espaços sanguíneos cavernosos (SC) de forma irregular. A túnica muscular (TM) é composta basicamente de músculo liso disposto de forma circular. Uma adventícia (A) de tecido conjuntivo frouxo circunda a túnica muscular. Tricrômico de Masson ($\times 21$).

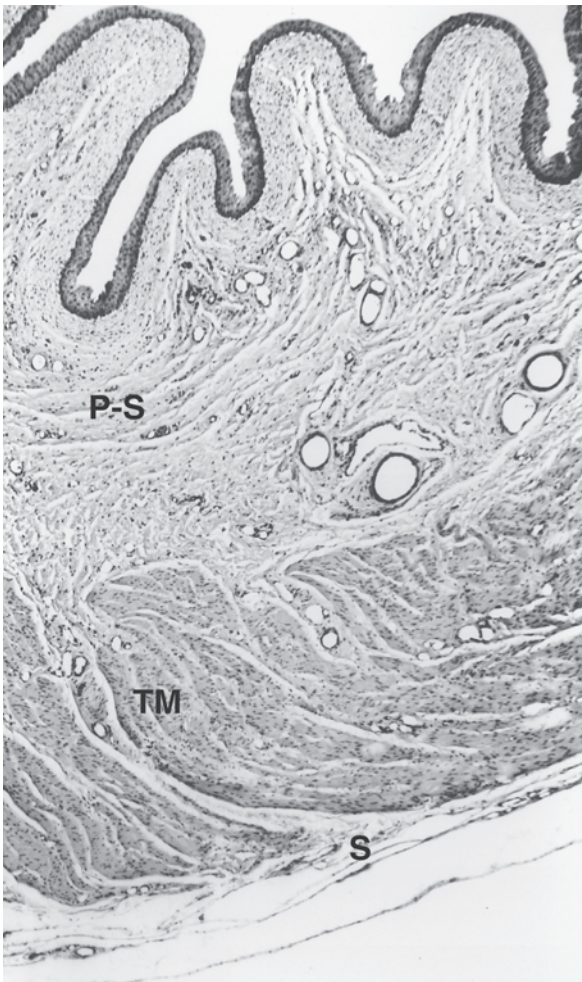


FIGURA 11.29 Bexiga (cão). A mucosa é intensamente pregueada e o epitélio de transição e a própria-submucosa (P-S) são espessos. Essas são características de uma bexiga vazia. As três camadas da túnica muscular (TM) não podem ser identificadas nesta secção. Uma serosa (S) reveste a superfície externa da bexiga. Hematoxilina e eosina ($\times 50$).

músculo liso está presente em cavalos, ruminantes, cães e porcos, mas é ausente em gatos. A lâmina muscular divide a camada de tecido conjuntivo frouxo em uma lâmina própria interna e uma submucosa externa. O músculo liso da túnica muscular, denominado músculo detrusor, compõe-se de três camadas de músculo liso que, em alguns casos, não são bem definidas.

4. **Uretra (fêmea):** basicamente, o epitélio é do tipo de transição, mas nas proximidades do orifício uretral externo ele muda para escamoso estratificado. Vasos descritos como espaços cavernosos revestidos de endotélio estão dispersos no tecido conjuntivo da própria-submucosa, dando o aspecto de tecido erétil. A quantidade e a distribuição do tecido cavernoso na uretra dependem da espécie. Alguns feixes de músculo liso orientado em sentido longitudinal podem formar uma lâmina muscular rudimentar. O músculo liso na túnica muscular inclui componentes circulares e longitudinais irregularmente arranjados. Na uretra distal, feixes de músculo esquelético com orientação longitudinal e circular estão mesclados com, ou substituem, o músculo liso na túnica muscular. Um **divertículo suburetral** revestido por epitélio de transição e com uma camada subjacente de tecido conjuntivo frouxo pode ser observado em sentido ventral ao orifício uretral externo em porcos e em ruminantes. A uretra do macho está descrita no Capítulo 12.

Essas vias de passagem funcionam como condutor e reservatório para a urina, além de constituírem um mecanismo para enchimento da bexiga e liberação da urina. A urina é transportada do rim até a bexiga por contrações peristálticas do músculo liso dos cálices, pelve renal e uréter. Os uréteres ingressam na bexiga fazendo um ângulo agudo. Este ângulo funciona como uma válvula que impede o refluxo da urina de volta para o uréter. O sistema nervoso controla os componentes musculares da bexiga e da uretra, enquanto a urina se enche e é esvaziada. O enchimento da bexiga depende tanto da restrição do efluxo como do relaxamento da parede vesical. A restrição do efluxo é resultado da (a)

constricção do esfíncter uretral via estimulação do músculo esquelético uretral pelo nervo pudendo e (b) estimulação simpática (nervo hipogástrico) do músculo liso do colo da bexiga (α -receptores). O relaxamento da bexiga resulta da (a) inibição da inervação parassimpática (nervo pélvico) ao músculo detrusor e (b) inibição da contração do músculo detrusor por estimulação nervosa simpática (β -receptores). A eliminação da urina é denominada **micturição**. Esse processo voluntário é mediado pelo tronco cerebral caudal sob controle cortical e cerebelar. Essencialmente, a micturição normal requer o processo inverso ao enchimento da bexiga, isto é, relaxamento do esfíncter uretral e contração do colo vesical e da bexiga. Assim, é possibilitado o efluxo da urina por (a) inibição da inervação pudenda ao músculo esquelético e (b) inibição da inervação simpática do músculo liso do colo vesical. A contração da bexiga é resultado de (a) estimulação parassimpática do músculo detrusor e (b) inibição da inervação simpática do detrusor.

LEITURAS SUGERIDAS

- Bulger RE, Cronin RE, Dobyan DC. Survey of the morphology of the dog kidney. *Anat Rec* 1979;194:41.
- Getty R, ed., with editorial coordination and completion by Rosenbaum CE, Ghoshal NG, Hillman D. Sisson and Grossman's *Anatomy of the Domestic Animals*. 5th Ed. Philadelphia: WB Saunders, 1975.
- Kriz W, Kaissling B. Structural organization of the mammalian kidney. In: Seldin DW, Giebisch G, eds. *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*. 3rd Ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000.
- Madsen KM, Brenner BM. Structure and function of the renal tubule and interstitium. In: Tisher CC, Brenner BM, eds. *Renal Pathology with Clinical and Functional Correlations*. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott, 1994.
- Madsen KM, Verlander JW. Renal structure in relation to function. In: Wilcox CS, Tisher CC, eds. *Handbook of Nephrology and Hypertension*. 5th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004.
- Sands JM, Verlander JW. Functional anatomy of the kidney. In: Goldstein RS, ed. *Comprehensive Toxicology*, Vol. 7, *Renal Toxicology*. New York: Pergamon Press, 1997.
- Tisher CC, Brenner BM. Structure and function of the glomerulus. In: Tisher CC, Brenner BM, eds. *Renal Pathology with Clinical and Functional Correlations*. 2nd Ed. Philadelphia: Lippincott, 1994.
- Tisher CC, Madsen KM. Anatomy of the kidney. In: Brenner BM, ed. *The Kidney*. 7th Ed. Philadelphia: WB Saunders, 2004.
- Verlander JW. Physiology of the kidney. In: Cunningham JG, ed. *Textbook of Veterinary Physiology*. 3rd Ed. Philadelphia: WB Saunders, 2002.
- Verlander JW. Ultrastructural morphology of the urinary tract. *Toxicol Pathol* 1998;26(1):1–17.
- Yadava RP, Calhoun ML. Comparative histology of the kidney of domestic animals. *Am J Vet Res* 1958;19:958.

Sistema reprodutivo do macho

KARL-HEINZ WROBEL
MARTIN BERGMANN

Testículo

Estroma e interstício

Túnica vaginal

Túnica albugínea

Séptulos testiculares e mediastino do testículo

Células endócrinas intersticiais

Túbulos seminíferos contornados

Lâmina própria

Células sustentaculares

Células espermatogênicas

Espermatocitogênese

Meiose

Espermioogênese

Espermatozoide

Cabeça

Colo

Peça intermediária

Peça principal

Peça terminal

Eventos cíclicos nos túbulos seminíferos

Túbulos testiculares retos

Rete testis

Irrigação sanguínea e inervação dos testículos

Epidídimo

Dúctulos eferentes

Duto epididimário

Duto deferente

Glândulas acessórias

Glândula vesicular

Diferenças entre espécies

Próstata

Diferenças entre espécies

Glândula bulbouretral

Diferenças entre espécies

Uretra

Pênis

Corpos cavernosos do pênis

Glande peniana

Diferenças entre espécies

Mecanismo de ereção

Prepúcio

O sistema reprodutivo do macho consiste em: (a) testículo circundado pela túnica vaginal e pelas túnicas testiculares; (b) epidídimos; (c) duto deferente; (d) glândulas acessórias (parte glandular do duto deferente, glândulas vesiculares e bulbouretrais, próstata); (e) uretra; e (f) pênis circundado pelo prepúcio.

TESTÍCULO

Estroma e interstício

Túnica vaginal

A **túnica vaginal** é composta pelo mesotélio e por uma camada de tecido conjuntivo que se funde com o tecido conjuntivo subjacente do escroto (descrito no Capítulo 16) e testículo.

Quando o testículo é removido do escroto, a camada parietal da túnica vaginal permanece inserida na superfície interna do escroto, ao passo que a camada visceral, o peritônio que cobre o testículo (e epidídimo), permanece intimamente associada à cápsula subjacente (túnica albugínea) do testículo. Um espaço, a cavidade vaginal, separa as camadas visceral e parietal.

Túnica albugínea

A **túnica albugínea** (Fig. 12.1) é uma cápsula sólida de tecido conjuntivo denso irregular. É constituída predominantemente por fibras de colágeno, algumas fibras elásticas e miofibroblastos. No gato, há células endócrinas intersticiais intratúnicas. Ramos serpeantes da artéria testicular e uma rede de veias anastomosantes formam a camada vascular (túnica vascular) da túnica albugínea.

Séptulos testiculares e mediastino do testículo

A túnica albugínea tem continuidade com trabéculas de tecido conjuntivo, os chamados **séptulos testiculares**, que convergem para o mediastino do testículo. Essas trabéculas são sep-

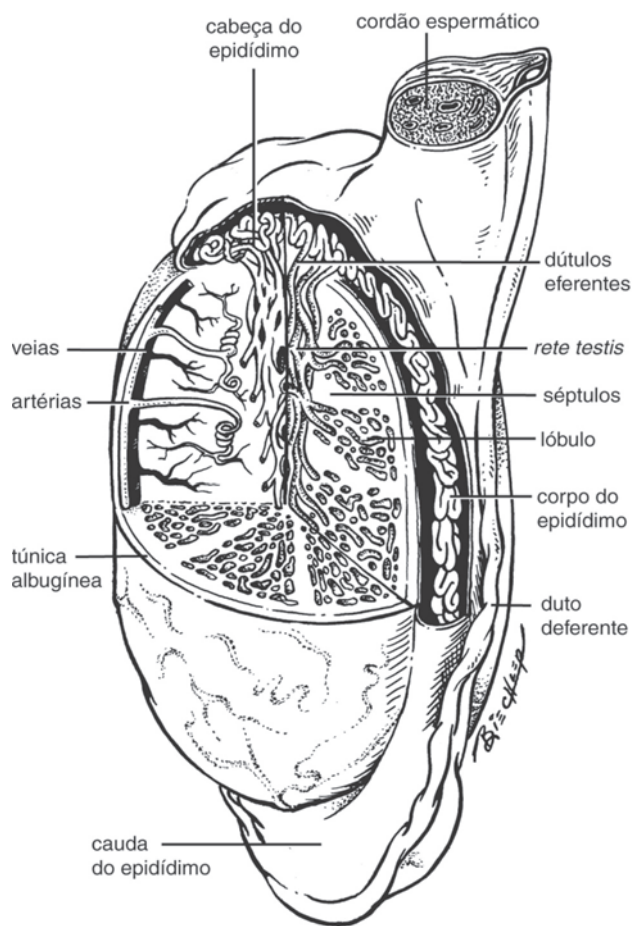


FIGURA 12.1 Ilustração esquemática de um testículo, epidídimo, ducto deferente e cordão espermático de um bovino. Os lóbulos testiculares contêm túbulos seminíferos. Os ramos das artérias e das veias na camada vascular irrigam e drenam o parênquima e o estroma testiculares.

tos bastante completos em cães e varrões, enquanto nos demais animais domésticos são filamentos inconspícuos de tecido conjuntivo circundando os grandes vasos intratesticulares. Os séptulos testiculares dividem o parênquima testicular em um número variável de **lóbulos** testiculares, cada qual contendo um a quatro túbulos seminíferos contornados (Fig. 12.2). Os séptulos testiculares são contínuos com o **mediastino do testículo** (Fig. 12.3), uma área de tecido conjuntivo que contém os canais da *rete testis* e grandes vasos sanguíneos e linfáticos. O mediastino do testículo de garanhões e de muitos roedores é relativamente pequeno e situa-se em uma posição marginal, ao passo que em ruminantes, porcos, gatos e cães essa estrutura ocupa uma posição central ao longo do eixo longitudinal da gônada.

Células endócrinas intersticiais

Os espaços intertubulares do testículo contêm tecido conjuntivo frouxo, vasos sanguíneos e linfáticos, fibrócitos, células mononucleares livres e células endócrinas intersticiais (de Leydig) (Fig. 12.4). As **células endócrinas intersticiais** constituem aproximadamente 1% do volume testicular inteiro em carneiros adultos, cerca de 5% em touros, e 20 a 30% em varrões. Em machos de reprodução sazonal (p. ex., camelo), o volume e o número das células endócrinas intersticiais podem mudar ao longo do ano. A célula endócrina intersticial é uma grande célula polimorfa com um núcleo esférico. A célula ocorre em cordões ou aglomerados, e nem toda célula endócrina intersticial está em estrito contato com um capilar. O retículo endoplasmático liso (REL) (em touros, um retículo endoplasmático granular) é a organela dominante nas células endócrinas intersticiais. As membranas do REL incorporam a maioria das enzimas necessárias para a biossíntese de esteroides. As mitocôndrias da célula endócrina intersticial possuem cristas tubulares e estão envolvidas na primeira

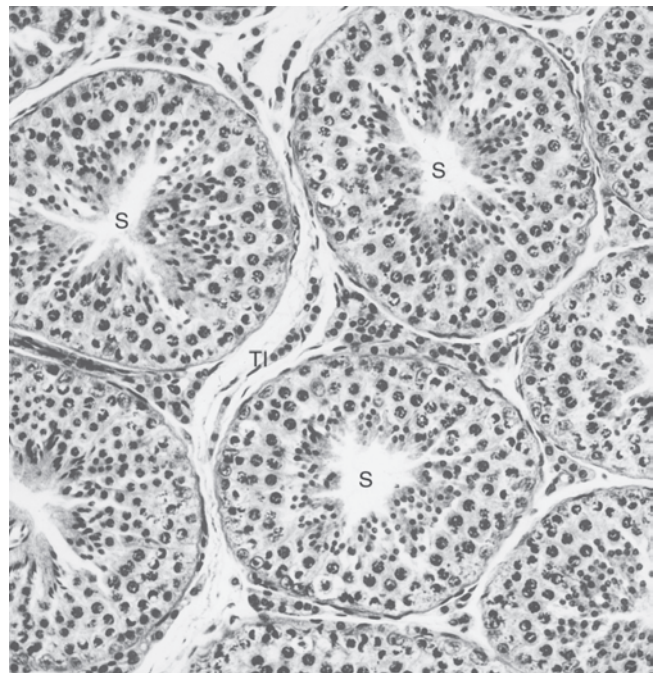


FIGURA 12.2 Túbulos seminíferos (S) e tecidos intertubulares (TI) do testículo canino. Hematoxilina e eosina ($\times 140$).

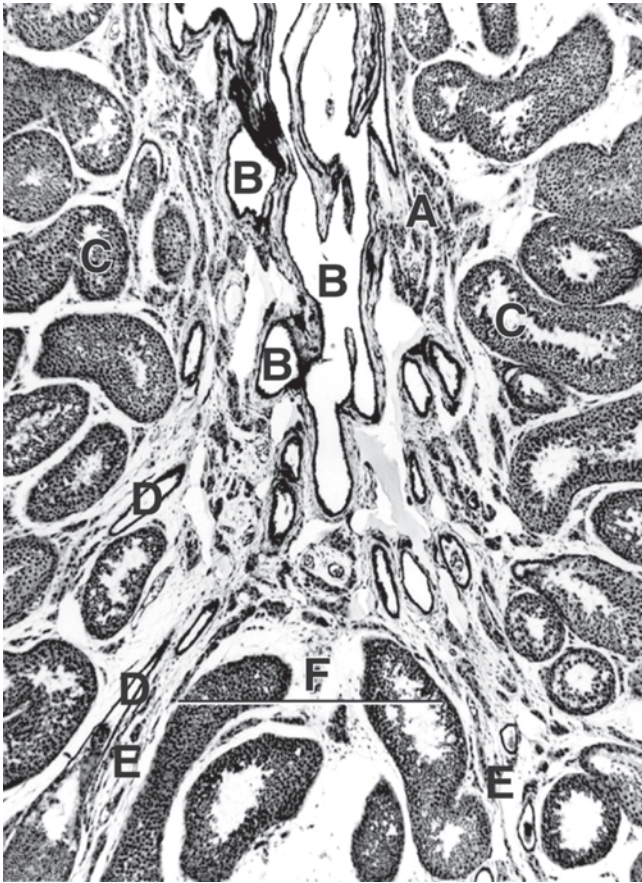


FIGURA 12.3 O mediastino do testículo (A) do gato é uma área de tecido conjuntivo no eixo longitudinal central da gônada e contém os canais anastomosantes da rete testis (B). Túbulos seminíferos contornados (C) esvaziam-se nos túbulos testiculares retos (D), que se conectam com a rete testis. Os séptulos testiculares (E) estão localizados entre os lóbulos testiculares (F). Masson-Goldner ($\times 35$).

etapa da produção de hormônios esteroides (p. ex., transformação do colesterol em pregnenolona). O complexo de Golgi relativamente pequeno não participa na secreção de andrógenos. A liberação de andrógenos pelas células endócrinas intersticiais é morfologicamente inconspícua. Inclusões lipídicas são observadas em todas as espécies, mas são em particular abundantes em gatos (Fig. 12.4). Entre as células adjacentes existem canalículos intercelulares e junções de hiato.

Duas gerações de células endócrinas intersticiais, fetais e pubertais, desenvolvem-se a partir de precursores semelhantes ao mesênquima. Em algumas espécies (p. ex., bovina e suína), observa-se uma terceira geração de células endócrinas intersticiais (no início do período pós-natal).

As células endócrinas intersticiais produzem andrógenos testiculares (testosterona) e, em varrões, também são capazes de produzir grandes quantidades de estrógenos. Mais de 90% de todos os andrógenos no organismo são produzidos pelos testículos. Entre as principais funções da testosterona (em alguns tecidos, para que seja eficaz, a testosterona deve ser convertida pela enzima 5- α redutase em diidrotestosterona) podem ser citadas (a) promoção do comportamento sexual normal (libido); (b) início do crescimento e manutenção da função do pênis, glândulas acessórias do macho

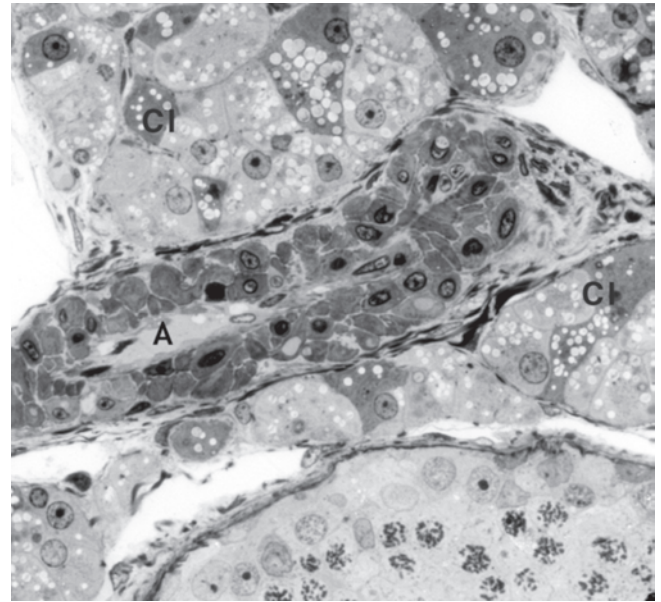


FIGURA 12.4 Região intertubular do testículo do gato. As células endócrinas intersticiais (CI) possuem núcleos redondos e muitas inclusões lipídicas. A pequena artéria (A) com células musculares frouxamente arranjadas representa o tipo com dupla inervação por fibras noradrenérgicas e colinérgicas. Seção de semitina ($\times 450$).

e características sexuais secundárias; (c) controle da espermatogênese (junto ao hormônio folículo-estimulante [FSH]); (d) ação de *feedback* negativo sobre a hipófise e o hipotálamo; (e) efeitos anabólicos gerais; e (f) manutenção pré-natal do ducto mesonéfrico (de Wolff) e sua diferenciação em epidídimo e ducto deferente.

Túbulos seminíferos contornados

Na maioria dos mamíferos, os **túbulos seminíferos contornados** (*tubuli seminiferi convoluti*) são alças biterminais tortuosas com diâmetro entre 150 e 300 μm (Fig. 12.3). Esses túbulos são revestidos pelo **epitélio espermatogênico** estratificado (epitélio germinativo), circundado por uma lâmina própria e conectado em ambas as extremidades a túbulos testiculares retos por um segmento terminal especial (ver Fig. 12.12). O comprimento de todos os túbulos seminíferos no testículo do bovino adulto chega a cerca de 5.000 m. Do ponto de vista histológico, os túbulos seminíferos possuem três componentes: lâmina própria, células sustentculares (somáticas, de sustentação, ou de Sertoli) e células espermatogênicas.

Lâmina própria

A lâmina própria circunda o túbulo seminífero. Sua camada mais interna é uma membrana basal, frequentemente com projeções em forma de baqueta que se estendem até os pregueamentos basais das células sustentculares e espermatogônias. Fibras de colágeno e fibras elásticas conectam a membrana basal às **células peritubulares**, as quais formam um estrato de uma a cinco camadas, dependendo da espécie. No nascimento, essas células peritubulares se parecem com células mesenquimais, que de forma gradual se diferenciam em células contráteis no período pós-natal. Em algumas espécies (p. ex., varrões), as células adquirem todas as características das células muscu-

lares lisas; em outras espécies (p. ex., touros) elas representam miofibroblastos. As células peritubulares contêm feixes de filamentos de actina que estão dispostos tanto em direções circulares como longitudinais e são responsáveis pelas contrações tubulares. Assim, as células peritubulares participam no transporte do conteúdo tubular e na **espermição**, ou seja, a liberação de espermatozoides no lúmen tubular. A camada mais externa da lâmina própria tubular consiste em fibrócitos e fibrilas de colágeno. Linfócitos e monócitos invadem a lâmina própria, mas nunca o epitélio tubular intacto.

Células sustentaculares

As células sustentaculares (de Sertoli) são derivadas de células de sustentação indiferenciadas da gônada pré-pubertal. As células indiferenciadas são mitoticamente ativas, contêm grandes quantidades de retículo endoplasmático rugoso (REr) e produzem **hormônio antiparamesonéfrico**, uma glicoproteína que suprime o desenvolvimento de trompas uterinas, útero e vagina no macho. Durante a puberdade, a diferenciação das células sustentaculares é acompanhada por uma transformação morfológica e perda da capacidade mitótica.

As células sustentaculares adultas são alongadas e com delimitamento irregular (Fig. 12.5). Sua ampla base repousa sobre a membrana basal, e o citoplasma restante se estende para cima na direção do lúmen tubular. Essas células demonstram espaçamento bastante regular; cerca de 20 células sustentaculares são visualizadas em uma secção transversal de um túbulo seminífero adulto. Processos citoplasmáticos laterais e apicais das células sustentaculares preenchem todos os espaços entre as células espermatogênicas adjacentes. Em geral, o núcleo de forma oval a piriforme está localizado na ampla parte basal da célula, com frequência está profundamente pregueado e contém um grande nucléolo. A parte basal da região troncular central da célula sustentacular contém mitocôndrias, um complexo de Golgi inconspícuo, REL abundante, pouco retículo endoplasmático rugoso, ribossomos livres, microtúbulos, filamentos de actina e vimentina, lisossomos e inclusões lipídicas. Apenas poucas organelas são encontradas nos processos laterais e apicais das células sustentaculares.

A forma da célula, a área de sua superfície, percentuais volumétricos do núcleo e das organelas (REL, lisossomos, inclusões lipídicas) e a quantidade e organização do citoesqueleto mudam de acordo com os eventos espermatogênicos (**ciclo da célula sustentacular**) (Fig. 12.6). As células sustentaculares formam hemidesmosomos com a membrana basal. Junções temporárias com células germinativas adjacentes desempenham algum papel no deslocamento vertical e na liberação (espermição) das células germinativas no lúmen do túbulo. As células sustentaculares adjacentes são unidas por junções estreitas associadas a filamentos de actina e por cisternas subsuperficiais do RE. Essas junções separam um **compartimento basal** de um **compartimento adluminal (apical)** e constituem uma barreira contra a difusão, também conhecida como **barreira hematotesticular**. A renovação das células-tronco espermatogênicas e a multiplicação das espermatogônias ocorrem no compartimento basal, ao qual o líquido tecidual intertubular tem relativamente livre acesso. A barreira hematotesticular impede de maneira seletiva que muitas substâncias ingressem no compartimento adluminal, no qual ocorrem os

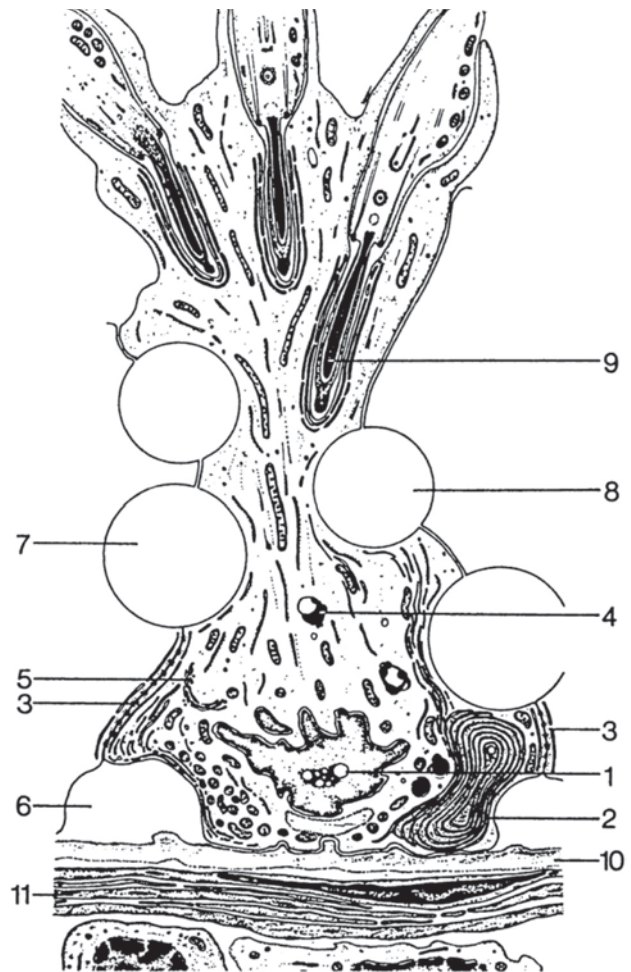


FIGURA 12.5 Representação diagramática das inter-relações entre célula sustentacular e célula germinativa no touro. **1.** Núcleo da célula sustentacular. **2.** Retículo endoplasmático liso. **3.** Junções estreitas entre células sustentaculares adjacentes, constituindo o equivalente morfológico da barreira hematotesticular. **4.** Fagolisossomos. **5.** Complexo de Golgi. **6.** Espaço ocupado por uma espermatogônia. **7.** Espaço ocupado por um espermatócito primário. **8.** Espaço ocupado por uma espermátide esférica. **9.** Espermátide alongada no interior de um recesso apical da célula sustentacular. **10.** Membrana basal. **11.** Célula peritubular (miofibroblasto). (Com permissão de Mosimann M, Kohler T. *Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie der Haussäugetiere*. Hamburg: Paul Parey, 1990.)

processos vitais da meiose e da espermiogênese em um ambiente controlado. Outra função da barreira hematotesticular é impedir a ocorrência de reações autoimunes contra as células germinativas pós-espermatogônia. Os espermatócitos iniciais devem passar através dessas junções intercelulares especializadas que unem as células sustentaculares sem interromper a barreira hematotesticular fisiológica. É provável que essa passagem seja realizada mediante uma abertura (lembrando um zíper) dessas junções, que se fecham novamente abaixo dos espermatócitos antes que as células cheguem ao compartimento adluminal.

As células sustentaculares exercem funções nutritivas, protetoras e de sustentação para as células espermatogênicas. Além disso, fagocitam células espermatogênicas degeneradas e corpos residuais descolados de espermátides. As células sustentaculares liberam os espermatozoides no lúmen dos túbulos seminíferos (es-

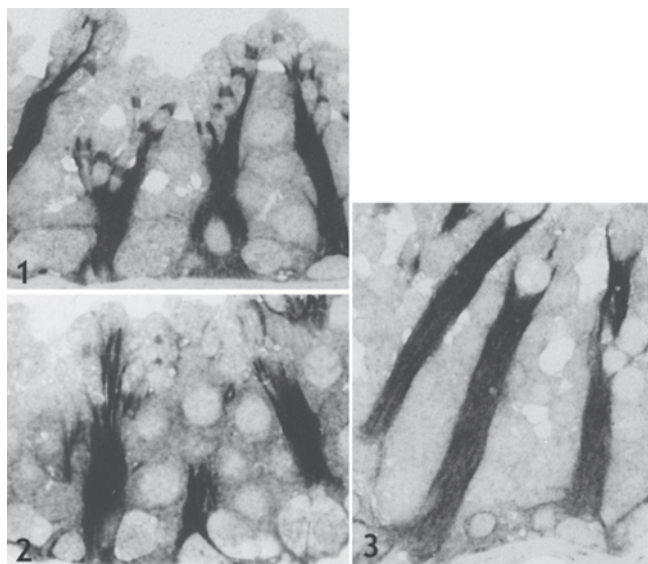


FIGURA 12.6 Forma e tamanho das células sustentaculares (ovino; células escuras) variam caracteristicamente de acordo com os estágios do ciclo epitelial seminífero. **1.** Estágio 2. **2.** Estágio 4. **3.** Estágio 8. Reação com alfatubulina ($\times 560$).

permição). As células sustentaculares promovem a mediação da ação do FSH e da testosterona nas células germinativas, participam da sincronização dos eventos espermatogênicos e secretam constituintes do líquido intratubular, como transferrina, proteína ligadora de andrógeno e inibina. A **inibina** é reabsorvida do lúmen dos dútulos eferentes e do segmento inicial do ducto do epidídimo; em seguida, chega à corrente sanguínea e exerce *feedback* negativo na secreção de FSH pela hipófise. Sinais parácrinos provenientes das células sustentaculares modulam a atividade das células endócrinas intersticiais próximas. Embora as células sustentaculares normais tenham função steroidogênica minimamente comprovada, tumores de células sustentaculares podem produzir grandes quantidades de estrogênio, levando à feminização do animal.

Células espermatogênicas

Diversas células espermatogênicas, representando fases diferentes no desenvolvimento e na diferenciação do espermatozoide, estão localizadas entre as células sustentaculares. A sequência de eventos no desenvolvimento dos espermatozoides a partir de espermatogônias é conhecida como **espermatogênese** e subdivide-se em três fases: (a) **espermatocitogênese**, processo durante o qual as espermatogônias se dividem várias vezes por mitose e finalmente evoluem até espermátócitos primários; (b) **meiose**, a divisão de maturação dos espermátócitos que resulta em espermátides com um número reduzido (haploide) de cromossomos; e (c) **espermiogênese**, o processo de transformação de espermátides em espermatozoides. A duração da espermatogênese é de aproximadamente 39 dias em varrões; 50 dias em touros, carneiros e garranhões; e 55 dias em cães.

É baixa a perda de células germinativas por apoptose ou degeneração durante a espermatocitogênese, mas afeta entre 6 e 18% das células durante as duas divisões meióticas no epitélio espermatogênico dos ruminantes. A principal razão para essa redução numérica é o escape de células para o lúmen tubular du-

rante a segunda divisão meiótica. Como consequência, células germinativas exfoliadas são regularmente observadas no interior do lúmen do sistema dutal excorrente testicular (ver Fig. 12.15).

Além da população celular envolvida na espermatogênese (população de ciclagem), o epitélio espermatogênico contém uma linhagem de células-tronco e precursoras de espermatogônias, o que assegura uma espermatogênese ininterrupta, e que pode se adaptar às variadas demandas. As células-tronco e precursoras das espermatogônias são similares, do ponto de vista morfológico, às espermatogônias de ciclagem e estão também localizadas no compartimento tubular basal.

Espermatocitogênese

Durante a **espermatocitogênese**, espermatogônias se multiplicam por mitose, resultando em espermatogônias A, I (intermediárias) e B, e, finalmente, em espermátócitos primários pré-leptótenos (Figs. 12.7 e 12.8). Os espermátócitos primários não mais se dividem por mitose; em vez disso, passam por duas divisões meióticas, que resultam em um aumento de quatro vezes no número de células germinativas. Portanto, o número de espermatozoides que têm origem de uma espermatogônia A é influenciado de maneira decisiva pela proliferação das espermatogônias durante a espermatocitogênese. Na maioria dos mamíferos, um número variável de gerações de espermatogônias A é seguido por uma geração de cada de espermatogônias I (intermediárias) e B, respectivamente. Em dado segmento tubular, as poucas espermatogônias A estão distribuídas de modo irregular. Células-filhas de mitoses A e I derivam e se afastam para que seja obtida uma distribuição homogênea. As **espermatogônias A** são maiores e compartilham uma grande área de contato com a membrana basal tubular. Essas células possuem nucléolos conspicuos e núcleos com aspecto pálido ou turvo. As pequenas **espermatogônias B** exibem núcleos esféricos que contêm numerosas partículas de cromatina e nucléolos menos proeminentes. A maioria das espermatogônias de determinado segmento tubular está interconectada por processos citoplasmáticos e forma uma rede composta de células individuais (Fig. 12.7). A divisão mitótica das espermatogônias B resulta na formação de **espermátócitos primários pré-leptóteno**. Essas células e suas descendentes estão interconectadas por verdadeiras pontes citoplasmáticas e formam um sincício até um pouco antes da espermição. Os espermátócitos primários pré-leptóteno perdem de forma gradual o contato com a membrana basal e são passivamente translocados para o compartimento tubular adluminal através das junções intercelulares entre as células sustentaculares. Nos espermátócitos primários pré-leptóteno, o ácido desoxirribonucleico (DNA) nuclear é replicado, e todos os cromossomos consistem de duas cromátides-irmãs.

Meiose

Durante a **meiose**, ocorrem duas divisões nucleares sucessivas que resultam na formação de quatro espermátides haploides a partir de um espermátócito primário. Os **espermátócitos primários** são as maiores células espermatogênicas no epitélio tubular e localizam-se na posição intermediária entre espermatogônias e espermátides. Considerando que a prófase da primeira divisão de maturação é extremamente prolongada, em muitas seções tubulares estão presentes duas gerações de espermátócitos primários (Fig. 12.8; ver também Fig. 12.11). A prófase da pri-

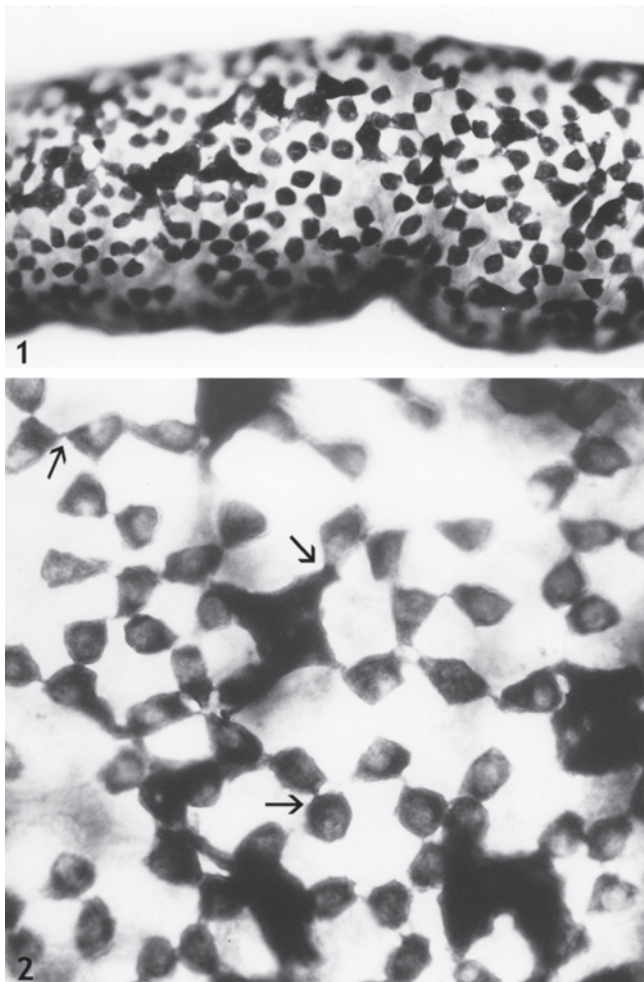


FIGURA 12.7 1. Superfície de uma montagem de tubo inteiro (bovino) revelando pequenas espermatogônias B distribuídas de modo regular e espermatogônias A maiores, espaçadas irregularmente. Reação de produto 9,5 de gene proteico ($\times 225$). 2. Superfície de montagem de tubo inteiro em maior ampliação ($\times 560$). Tanto as pequenas espermatogônias B como as futuras espermatogônias A grandes para o próximo ciclo de espermatocitogênese são membros de uma rede celular comum; além disso, estão interconectadas por processos mútuos comuns (setas), mas permanecem como células individuais. Por outro lado, as células germinativas pós-espermatogônia passam por divisões celulares incompletas e formam sincícios verdadeiros.

meira divisão de maturação é subdividida nos estágios de leptóteno, zigóteno, paquíteno, diplóteno e diacinese de acordo com as mudanças características na cromatina nuclear. Durante o **estágio de leptóteno**, os cromossomos ficam arranjados em finos filamentos em forma de linha de costura. No **estágio de zigóteno**, cromossomos homólogos começam a se parear, surgindo tétrades de quatro cromátides. Uma evidência visível de pareamento é o complexo sináptico visto sob eletromicroscópio. Ao se completar o pareamento, há o início da **fase de paquíteno**, durante a qual ocorre o *crossing-over* entre as cromátides não irmãs dos cromossomos pareados. Em preparações microscópicas, os espermatócitos primários são identificados com maior certeza quando estão nessa fase da meiose (Fig. 12.8; ver também Fig. 12.11). Na fase de **diplóteno**, os cromossomos pareados são afastados

uns dos outros, mas as cromátides-irmãs permanecem presas através de quiasmas (i. e., locais onde ocorreu o *crossing-over*). Durante a prófase da primeira divisão meiótica, as células crescem de maneira considerável. Por exemplo, entre o pré-leptóteno e o diplóteno os espermatócitos primários ovinos aumentam 4,8 vezes em volume; seus núcleos aumentam 3,3 vezes em volume. Durante a **diacinese**, os cromossomos encurtam e ficam mais robustos, e as quatro cromátides distintas ficam claramente evidentes. Ao final da prófase, ocorre desaparecimento da membrana nuclear.

A metáfase, a anáfase e a telófase da primeira divisão de maturação ocorrem rapidamente. Durante essas fases, os cromossomos pareados são, a princípio, arranjados na placa equatorial. Em seguida, cromossomos homólogos se movimentam até os polos opostos da célula a fim de se distribuírem para os espermatócitos secundários, os quais possuem apenas metade do número de cromossomos, mas duas cromátides cada (díades). Os **espermatócitos secundários** têm curta existência (apenas algumas horas); seu tamanho é intermediário entre os espermatócitos primários do diplóteno e as espermatídes esféricas; e ocorrem exclusivamente na fase 4 do ciclo epitelial seminífero (Fig. 12.8).

Após um breve período de intérfase, durante o qual não ocorre duplicação de material genético, os espermatócitos secundários passam pela **segunda divisão de maturação**, com uma prófase curta seguida por metáfase, anáfase e telófase, que são essencialmente similares àquelas das divisões mitóticas. No decorrer dessa divisão, os centrômeros se dividem e as cromátides-irmãs dos espermatócitos secundários se separam e são distribuídas para cada uma das espermatídes que resultam da divisão. Assim, essas células possuem um conjunto haploide de cromossomos com 1N DNA cada.

Espermiogênese

O processo pelo qual clones interconectados de espermatídes recém-formadas se diferenciam em espermatozoides testiculares individuais é denominado **espermiogênese**. As mudanças morfológicas mais importantes durante a espermiogênese são: formação do acrossomo, condensação da cromatina nuclear, crescimento de uma cauda com motilidade e perda do material de espermatíde em excesso (citoplasma, água, organelas) não necessariamente para o espermatozoide seguinte.

A espermiogênese divide-se na fase de Golgi, fase do capuz, fase acrossômica e fase de maturação (Fig. 12.9). Em secções histológicas, as fases de Golgi e do capuz se caracterizam por núcleos esféricos, enquanto as fases acrossômica e de maturação apresentam núcleos alongados (Fig. 12.8; ver também Fig. 12.11).

Durante a **fase de Golgi**, grânulos pró-acrossômicos surgem nas vesículas de Golgi e eventualmente se fundem para formar um único grânulo acrossômico no interior de uma vesícula acrossômica isolada. Essas duas estruturas entram em contato com uma indentação do núcleo e, assim, é formado o polo anterior da futura cabeça do espermatozoide.

No decorrer da **fase do capuz**, a vesícula acrossômica cresce e forma o capuz cefálico (i. e., da cabeça do espermatozoide) que reveste os dois terços anteriores do núcleo. Na parte avançada da fase do capuz, a espermatíde ainda esférica fica polarizada, e o núcleo e o capuz cefálico são desviados para uma posição excêntrica. Os dois centríolos se reúnem no polo posterior do núcleo, e a partir do centríolo distal origina-se o flagelo que irá crescer para o exterior da célula.

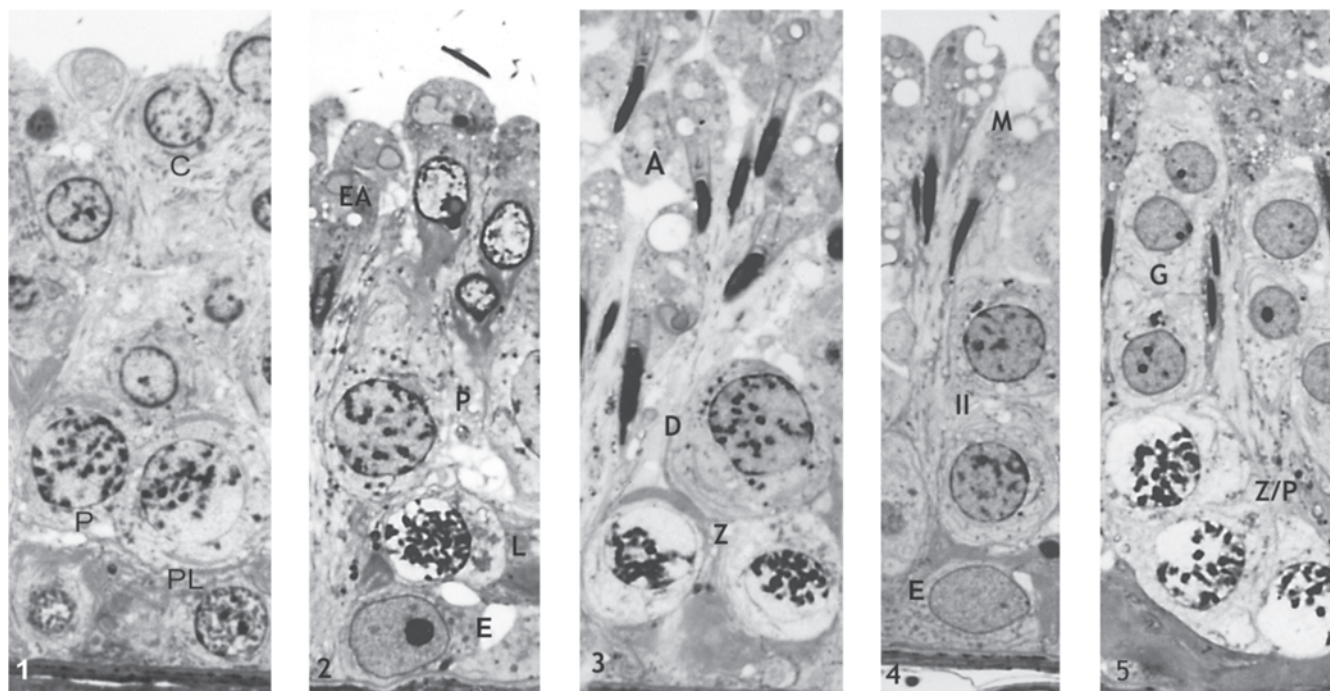


FIGURA 12.8 Morfologia típica das diversas células no epitélio espermatogênico (búfalo aquático). Os números nas imagens correspondem aos estágios do ciclo epididimário (compare com a Figura 12.11). Espermatogônias (E); espermatócitos primários no pré-leptóteno (PL); espermatócitos primários no leptóteno (L); espermatócitos primários no zigóteno (Z); zigótenos entrando na fase de paquíteno (Z/P); espermatócitos primários no paquíteno (P); espermatócitos primários no diplóteno (D); espermatócitos secundários (II); espermatídes na fase de Golgi (G); espermatídes na fase do capuz (C); espermatídes na fase acrossômica inicial (EA); espermatídes na fase acrossômica (A); espermatídes na fase de maturação (M). Seções de semitina ($\times 1.560$).

Na **fase acrossômica** inicial, o núcleo e o corpo celular começam a se alongar em uma direção craniocaudal. Ao mesmo tempo, as espermatídes fazem rotação de tal forma que o núcleo fica direcionado para a periferia do túbulo e a cauda em desenvolvimento fica orientada na direção do lúmen. As espermatídes, antes separadas por processos celulares sustentculares laterais, estão agora mergulhadas em recessos apicais dessas células. À medida que o núcleo começa a alongar, as histonas nucleares, responsáveis pelo arranjo nucleossômico espacial normal do DNA nuclear, são gradualmente substituídas por proteínas básicas (protaminas) que permitem o denso compactamento da cromatina. Após essa condensação, o DNA fica inativo em termos transcripcionais e resistente a influências nocivas. Durante a fertilização, protaminas devem ser substituídas por histonas antes da descondensação da cromatina. Essas histonas são fornecidas pelo ovócito.

Ao longo da **fase de maturação**, a condensação nuclear se completa. Na região da futura peça intermediária do espermatozoide, a maioria das mitocôndrias se reúne em torno do axonema em um arranjo helicoidal. Ocorre desenvolvimento do sistema das fibras externas e da bainha fibrosa da futura peça principal. O volume de uma espermatíde na fase avançada de maturação chega apenas a 20 a 30% do volume de uma espermatíde na fase do capuz. Em geral, processos autolíticos são responsáveis por essa redução. Em bovinos, os processos das células sustentculares que entram em contato com a espermatíde participam na absorção do material desta célula. Antes da espermição, as pontes citoplasmáticas entre espermatídes na fase de maturação são desconectadas, e o citoplasma em excesso sofre descolamento na forma de corpo residual. Corpos

residuais possuem destinos diferentes. Eles podem ser fagocitados por células sustentculares; podem se perder no lúmen tubular; ou podem ficar sujeitos a uma rápida autólise quando aderidos à borda apical do epitélio tubular. Uma pequena parte remanescente do citoplasma da espermatíde, a gotícula citoplasmática do espermatozoide jovem, é perdida durante o trânsito pelo epidídimo.

Espermatozoide

Os **espermatozoides** variam em comprimento de aproximadamente 60 μm (varrões, garanhões) até 75 μm (ruminantes). Ao microscópio eletrônico, o espermatozoide consta de duas partes: a cabeça e a cauda. Com o auxílio desse microscópio, a cauda é subdividida em colo, peça intermediária, peça principal e peça terminal (Fig. 12.10).

Cabeça

A forma do núcleo e do acrossomo determina o formato da **cabeça** do espermatozoide, a qual depende da espécie e está sujeita a grandes variações. O polo anterior do núcleo está coberto pelo **capuz acrossômico**, com uma membrana acrossômica externa e outra interna que se fundem na extremidade caudal. O capuz acrossômico contém diversas enzimas hidrolíticas e proteolíticas (p. ex., acrosina), que são liberadas durante a **reação acrossômica** de espermatozoides capacitados na trompa uterina. As enzimas acrossômicas são necessárias para a penetração da zona pelúcida durante a fertilização. A região posterior do acrossomo se caracteriza por um estreitamento do capuz e pela condensação de seu conteúdo. Essa área é o segmento equatorial do acrossomo.

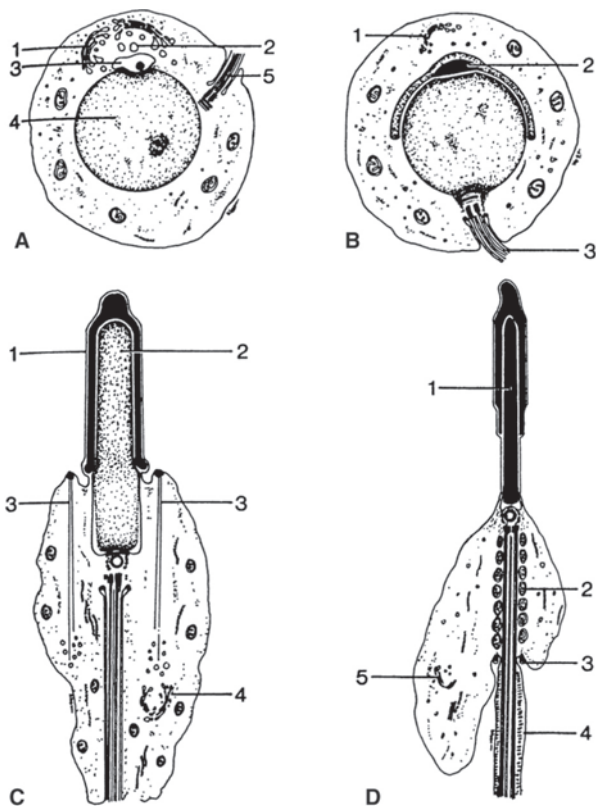


FIGURA 12.9 Espermiogênese (touro). **A.** Espemátide esférica, fase de Golgi. 1. complexo de Golgi; 2. vesícula de Golgi; 3. vesícula acrossômica contendo grânulo acrossômico; 4. núcleo; 5. cauda em desenvolvimento. **B.** Espemátide esférica, fase do capuz. 1. complexo de Golgi; 2. capuz encefálico contendo acrossomo; 3. cauda em desenvolvimento. **C.** Espemátide alongada, fase acrossômica. 1. capuz acrossômico contendo acrossomo; 2. núcleo; 3. manchete; 4. complexo de Golgi. **D.** Espemátide alongada, fase de maturação. 1. núcleo (condensação completa); 2. peça intermediária com bainha mitocondrial; 3. ânulo; 4. peça principal; 5. complexo de Golgi. (Com permissão de Mosimann W, Kohler T. *Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie der Haussäugetiere*. Hamburg: Paul Parey, 1990.)

A base do núcleo está circundada pela bainha pós-acrossômica, que consiste de proteínas fibrosas ricas em enxofre. Em espermatozoides mortos, a bainha se cora intensamente com determinados corantes, como eosina ou azul de bromofenol. Essa reação é utilizada para avaliar a qualidade de um ejaculado. A membrana plasmática da cabeça pós-acrossômica contém moléculas receptoras necessárias para o reconhecimento de um ovócito homólogo. Na superfície posterior da cabeça do espermatozoide, o invólucro nuclear reveste um sulco de implantação no qual a cauda se insere, lembrando uma junta.

Colo

O colo é uma estrutura relativamente curta e estreita, situada entre a cabeça e a peça intermediária. O colo consiste de um centríolo com localização central e de nove fibras densas pe-

riféricas com orientação longitudinal (peça conectora) e tem continuidade com as fibras densas externas da peça intermediária.

Peça intermediária

O centro da **peça intermediária** tem a estrutura característica de um flagelo: dois microtúbulos centrais e nove pares periféricos (microtúbulos) que compõem o complexo do filamento axial. Essas estruturas são circundadas por nove fibras externas afiladas e orientadas em sentido longitudinal, as quais estão conectadas à peça conectora no colo. Por sua vez, essas fibras estão circundadas pelas mitocôndrias em um arranjo helicoidal. Em ruminantes, a hélice mitocondrial consta de aproximadamente 40 giros. Um espessamento em forma de anel da membrana plasmática (ânulo) da peça intermediária assinala o limite entre essa peça e a peça principal.

Peça principal

A **peça principal** é a parte mais longa do espermatozoide. O complexo do filamento axial possui uma estrutura idêntica à da peça intermediária e está circundado pelas fibras externas provenientes da peça intermediária. As fibras estão sujeitas a variações em diâmetro e forma, e afilam-se gradualmente na direção do final da peça principal. As “costelas” semicirculares de proteínas estruturais presentes em um arranjo helicoidal se fundem em duas das fibras externas para formarem a bainha fibrosa periférica característica da peça principal.

Peça terminal

O término da bainha fibrosa assinala o início da **peça terminal**, a qual contém apenas o complexo do filamento axial. Em sentido proximal, na peça terminal, esse complexo tem suas nove duplas periféricas características; e em sentido distal, essas duplas vão se reduzindo gradualmente a estruturas solitárias que terminam em níveis variados.

Eventos cíclicos nos túbulos seminíferos

Antes que se tenha completado uma série espermatogênica, várias novas séries espermatogênicas (em geral, quatro) são iniciadas no mesmo nível no interior do túbulo seminífero. Como todas as descendentes de cada espermatogônia B se desenvolvem sincronicamente, sucessivas gerações celulares se seguem umas às outras com regularidade cíclica desde a periferia na direção do centro do túbulo seminífero (ciclo epitelial seminífero).

Mudanças na forma e na coloração dos núcleos durante a divisão celular e liberação dos espermatozoides para o lúmen tubular fornecem a base para a divisão do ciclo espermatogênico em estágios. Em testículos de touros, carneiros e varrões podem ser identificados oito estágios (Fig. 12.11):

Estágio 1. Após a espermição, espermátides esféricas se situam mais próximo ao lúmen, seguidas basalmente por duas gerações de espermátócitos primários, ou seja, velhos paquítenos e jovens pré-leptótenos/leptótenos (Fig. 12.11-1).

Estágio 2. As espermátides e seus núcleos intensamente corados estão alongados. As duas gerações de espermátócitos primários são velhos paquítenos e jovens leptótenos/zigótenos (Fig. 12.11-2).

Estágio 3. As espermátides alongadas estão dispostas em feixes e situam-se em recessos apicais profundos das células sustenta-

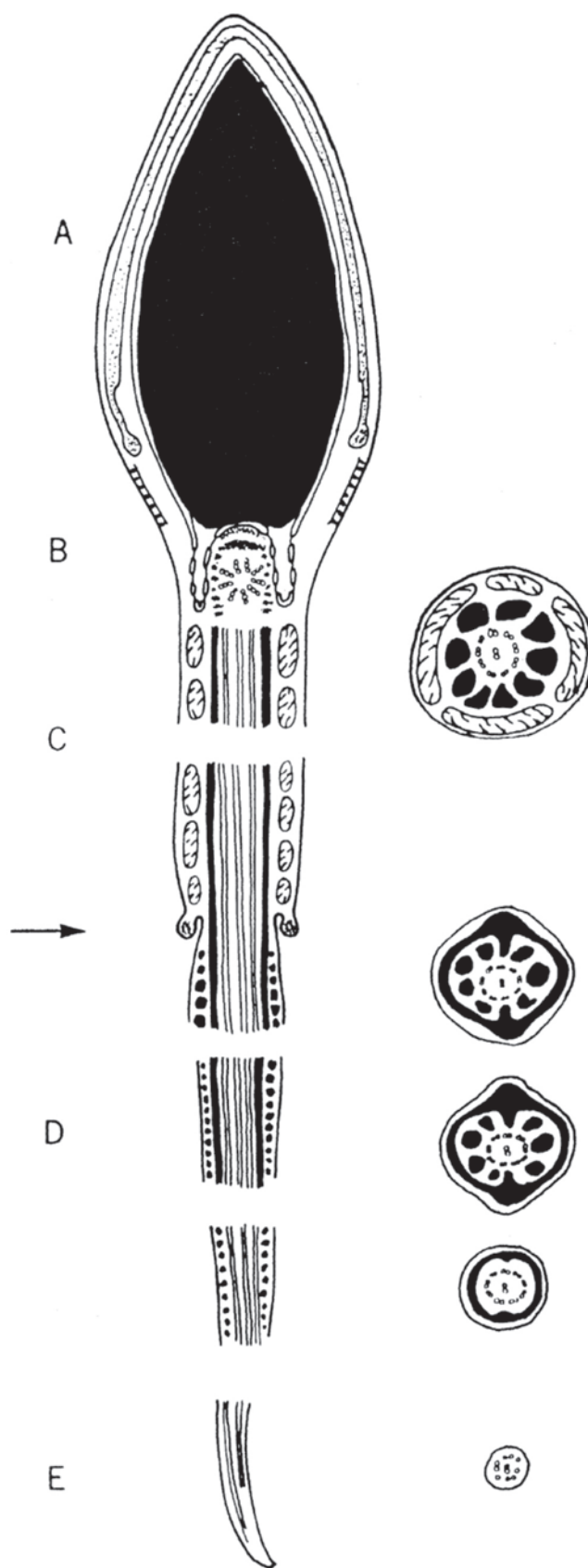


FIGURA 12.10 Ilustração esquemática de um espermatozoide.

À esquerda: secção longitudinal. **À direita:** secções transversais localizadas nos níveis onde foram efetuadas. **A.** Cabeça, que contém o núcleo coberto pelo acrosso. Observe o segmento equatorial do acrosso e a bainha pós-acrossômica. **B.** Colo. **C.** Peça intermediária com o complexo do filamento axial central, nove fibras densas externas e as mitocôndrias circunjacentes. A peça intermediária termina no ânulo (seta). **D.** Peça principal em que as fibras densas externas estão circundadas pela bainha fibrosa; essas fibras terminam antes do final da peça principal. **E.** Na peça terminal, os microtúbulos do complexo do filamento axial terminam em níveis variados.

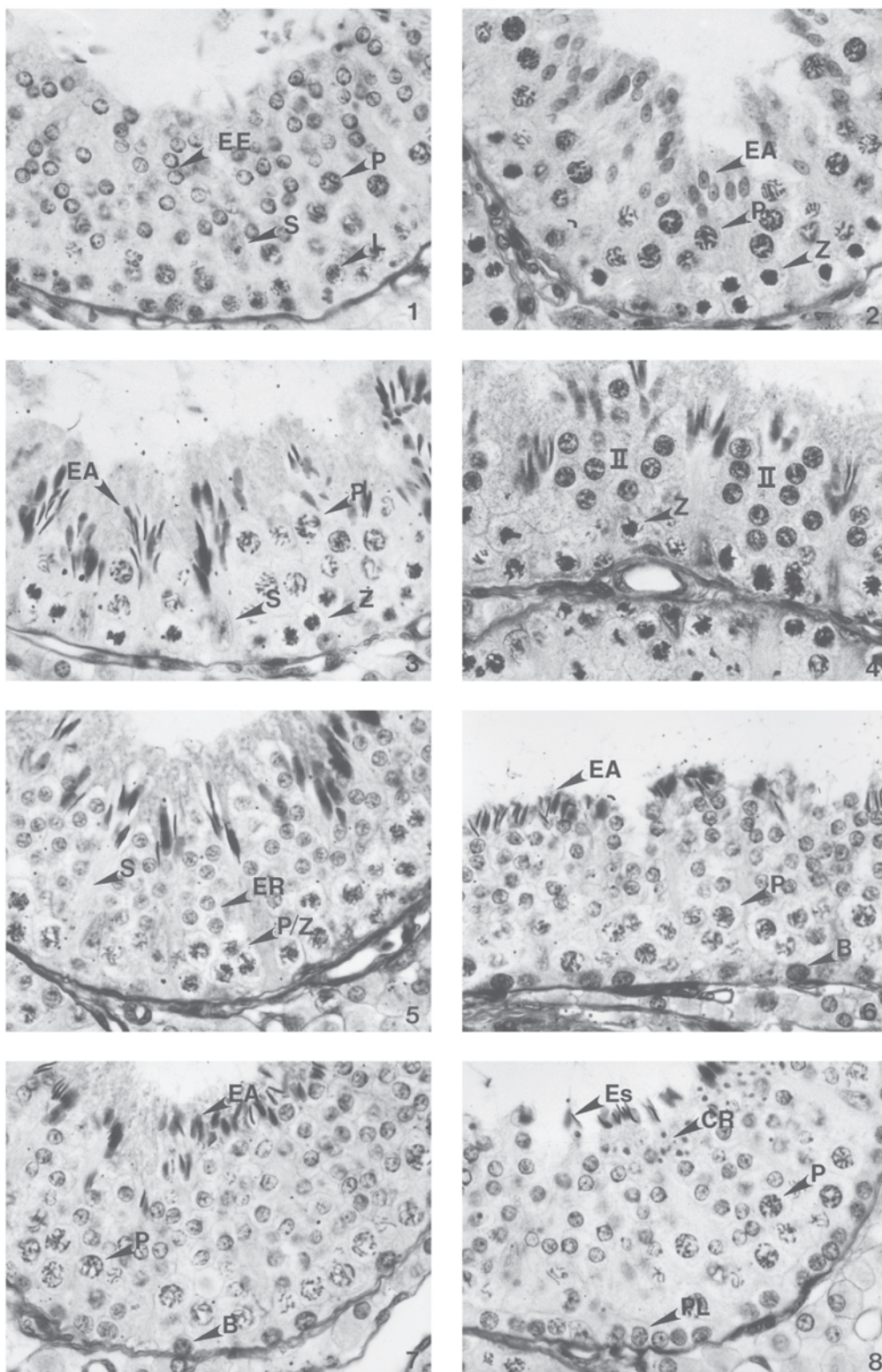


FIGURA 12.11 Os oito estágios do ciclo espermatogênico (varroa). Espermatogônia B (B); espermatídes alongadas (EA); espermatócitos primários em leptóteno (L); espermatídes recém-formadas (ER); espermatócitos primários em paquíteno (P); espermatócitos primários em pré-leptóteno (PL); espermatócitos primários deixando a fase de zigóteno e entrando na de paquíteno (P/Z); zigóteno (Z); corpos residuais (CR); célula sustentacular (S); espermatozoides em espermição (Es); espermatídes esféricas (EE); espermatídes secundárias (II). Ácido periódico de Schiff ($\times 500$).

culares (Fig. 12.11-3). Os paquítenos do estágio 2 alcançaram a fase de diplóteno. Uma segunda geração de espermatócitos primários na fase de zigóteno está presente na região basal.

Estágio 4. Ocorrem a primeira e a segunda divisões de maturação. Além dos feixes de espermatídes em maturação e espermatócitos primários em zigóteno, são observados diplótenos, espermatócitos secundários ou espermatídes esféricas (Fig. 12.11-4).

Estágio 5. Estão presentes duas gerações de espermatídes: espermatídes alongadas mais velhas e espermatídes esféricas recém-formadas. Os zigótenos do estágio 4 entram no estágio de paquíteno e são deslocados na direção do lúmen tubular (Fig. 12.11-5).

Estágio 6. Os feixes de espermatídes mais velhas se afastaram da vizinhança dos núcleos das células sustentaculares. Além das espermatídes esféricas, estão presentes paquítenos e numerosas espermatogônias (I ou B) (Fig. 12.11-6).

Estágio 7. As espermatídes em fase de maturação alcançam uma posição próxima ao lúmen tubular. Todas as demais células estão no estágio 6 (Fig. 12.11-7).

Estágio 8. Os espermatozoides deixam o epitélio tubular (espermiação) após a separação de seus corpos residuais. Permanecendo no interior do epitélio, estão espermatídes esféricas e duas gerações de espermatócitos primários (paquítenos mais velhos e pré-leptótenos jovens (Fig. 12.11-8).

Em todos os animais domésticos, não apenas estão mais ou menos todos os descendentes de uma espermatogônia no mesmo estágio de desenvolvimento, mas podem ser observadas associações celulares idênticas ao longo de certa distância, tanto nas secções transversais como nas secções longitudinais de túbulos seminíferos. Em geral, esses **segmentos espermatogênicos** (partes com desenvolvimento sincronizado de células germinativas) estão dispostos de tal forma que um segmento específico se localiza entre os estágios precedente e seguinte do ciclo espermatogênico. Se os estágios 1 até 8 se sucederem uns aos outros ao longo do comprimento do túbulo seminífero, a sequência é denominada **onda espermatogênica** regular, que mede aproximadamente 10 mm em touros. Entretanto, variações como a repetição de fragmentos (1-2-3-4-1-2-3-4) ou inversões (1-2-3-4-5-4-3-2) da onda parecem ocorrer com mais frequência. Atualmente, o que determina com precisão os ciclos espermatogênicos e seus segmentos e ondas é desconhecido.

Túbulos testiculares retos

Em todos os mamíferos domésticos, a maioria dos túbulos seminíferos contornados termina nos **túbulos testiculares retos** (*tubuli recti*), os quais estão conectados à *rete testis* (Fig. 12.1). Em geral, os túbulos testiculares retos são curtos e seguem um curso retilíneo. Em garranhões e varrões, alguns dos túbulos seminíferos contornados terminam na periferia do testículo e se unem à *rete testis* por meio de longos túbulos testiculares retos situados no interior dos séptulos testiculares. O segmento terminal do túbulo seminífero contornado se compõe de células sustentaculares modificadas que ocluem o lúmen do túbulo e projetam seus ápices no interior da parte inicial em forma de taça do túbulo testicular reto (Fig. 12.12). Todos os espermatozoides devem atravessar as estreitas fendas intercelulares entre células sustentacu-

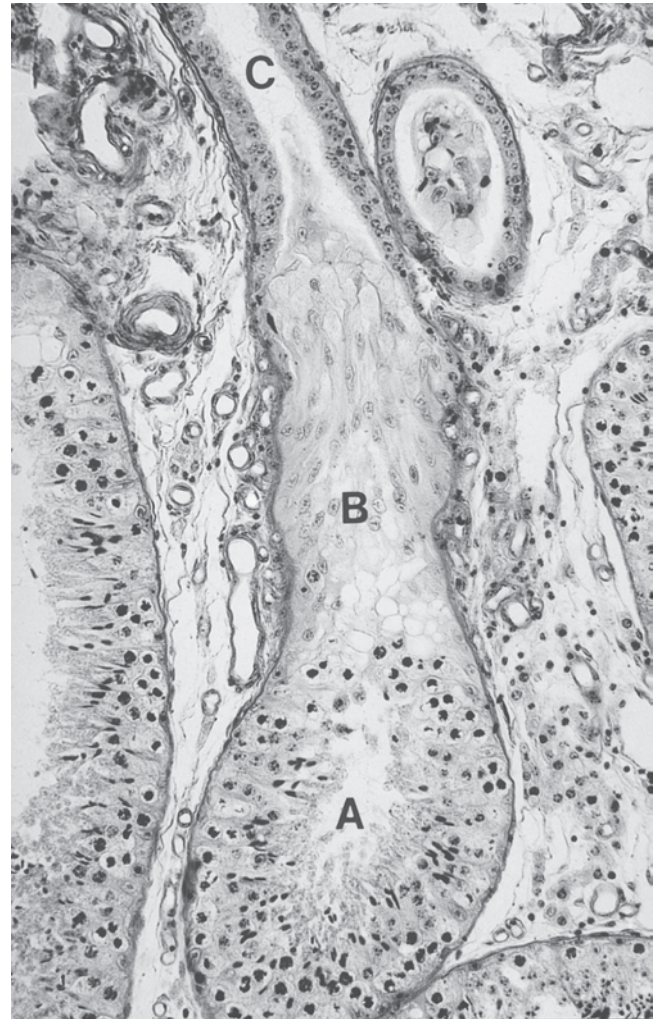


FIGURA 12.12 Túbulo seminífero contornado (A), segmento terminal (B) circundado por um plexo vascular e túbulo testicular reto (C) no testículo bovino. Hematoxilina férrica ($\times 140$).

lares modificadas adjacentes em sua trajetória até o túbulo reto. O segmento terminal pode também funcionar como uma válvula que previne o refluxo da *rete testis* para os túbulos seminíferos.

Os túbulos testiculares retos estão revestidos com epitélio escamoso a colunar simples. Em touros, um epitélio cuboidal simples reveste a parte proximal dos túbulos retos, e um epitélio colunar simples reveste a parte distal (Fig. 12.13). Esse epitélio contém numerosos macrófagos e linfócitos e é capaz de fagocitar espermatozoides.

Rete testis

Canais que se anastomosam irregularmente, circundados por tecido conjuntivo frouxo, formam a *rete testis* (Figs. 12.1 e 12.14). A maior parte da *rete* está situada no interior do mediatino do testículo, mas de modo geral estão também presentes partes intratunicais e extratesticulares menores. A *rete testis* é revestida por epitélio escamoso a colunar simples. Fibras elásticas e células contráteis estão presentes sob o epitélio. Grande parte do líquido testicular, que é reabsorvido na cabeça do epidídimo,

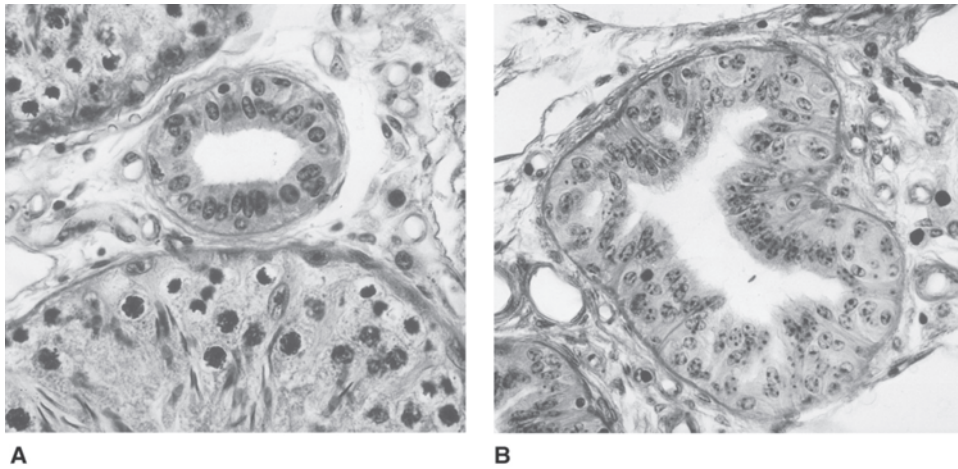


FIGURA 12.13 Partes proximal (A) e distal (B) dos túbulos testiculares retos no testículo bovino. Observe as diferenças no diâmetro dos túbulos e no epitélio de revestimento. Masson-Goldner ($\times 350$).

é produzido na *rete testis* (cerca de 40 mL/dia no carneiro). O líquido da *rete testis* difere, em termos de composição, do líquido tubular seminífero, da linfa testicular e do plasma sanguíneo.

Irrigação sanguínea e inervação dos testículos

A artéria testicular possui uma parte abdominal reta e fica intensamente espiralada depois de alcançar o cordão espermático. Pequenos ramos nutrientes e artérias epididimárias mais calibradas se ramificam a partir da porção espiralada. Quando chega ao testículo, a artéria avança de modo paralelo ao epidídimo e fica imersa na túnica albugínea. A artéria testicular se divide no polo testicular caudal para formar as contribuições arteriais destinadas

à camada vascular da túnica albugínea. No interior dos séptulos testiculares, artérias septais centrípetas avançam até o mediastino do testículo, onde formam espirais bastante convolutas em ruminantes. A partir desses vasos convolutos, ou das artérias septais, vasos arteriais menores se desviam para irrigar o parênquima testicular (Fig. 12.1). A maioria das veias testiculares se esvazia em veias superficiais situadas na camada vascular da túnica albugínea. As veias albugíneas convergem na base do cordão espermático para formar o plexo pampiniforme, que circunda completamente as sinuosidades da artéria testicular. Acredita-se que essa notável topografia vascular no cordão espermático dos mamíferos permite a transferência veno-arterial de hormônios esteroides e o espiralamento do sangue arterial que ingressa no testículo. Assim, os níveis testiculares de andrógenos ficam aumentados e há redução da temperatura dos testículos. Essas são duas condições importantes para a espermatogênese. Existem válvulas nas veias do cordão espermático de todas as espécies domésticas e também nas veias septais do testículo do varrão.

Os sentidos da dor e do tato na área escrotal basicamente envolvem os revestimentos testiculares, os quais são inervados por ramos mielinizados e não mielinizados do plexo lombossacral. Os nervos intrínsecos ao próprio testículo são fibras não mielinizadas, em especial do tipo vasomotor, que alcançam a gônada através de três vias de acesso: (a) com o cordão espermático até sua extremidade cranial; (b) via ponte ligamentosa (ligamento próprio do testículo) entre a cauda do epidídimo e o testículo até sua extremidade caudal; e (c) através do mesórquio até a borda epididimária do testículo. Foram demonstradas diferenças de espécie específicas consideráveis no padrão de inervação testicular. Enquanto no gato há muitos nervos presentes na túnica albugínea, séptulos, mediastino e lobos testiculares, o grande testículo do varrão adulto não é inervado inteiramente. Do mesmo modo, no touro e no jumento, grandes áreas do interior do testículo não possuem fibras nervosas. A maioria das fibras nervosas testiculares intrínsecas contém dopamina- β -hidroxilase e neuropeptídeo Y; assim, representam fibras simpáticas pós-ganglionares. Apenas no gato as arteríolas de calibre médio no interior do mediastino, séptulos e lobos testiculares recebem inervação dupla por meio de axônios

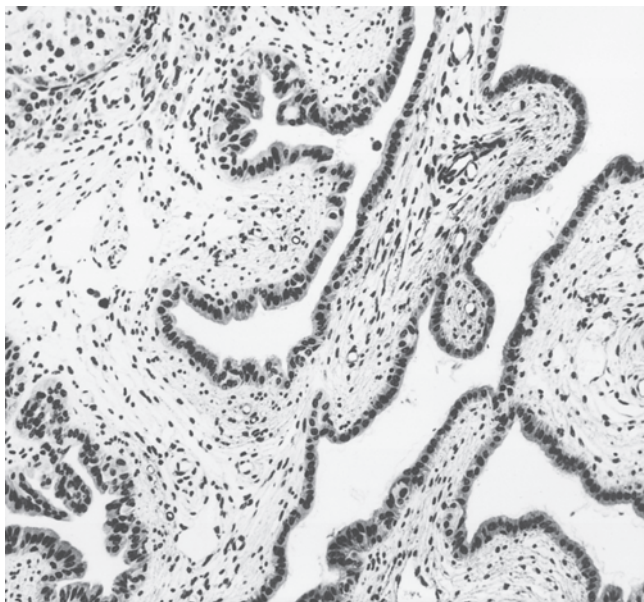


FIGURA 12.14 Rete testis bovina revestida com epitélio cuboidal simples e circundada por uma quantidade relativamente grande de tecido conjuntivo. Masson-Goldner ($\times 140$).

noradrenérgicos e colinérgicos (Fig. 12.4). Além das fibras vasomotoras, o testículo da maioria das espécies também contém um número variável de axônios positivos para peptídio ligado ao gene da calcitonina (CGRP), que avançam de forma independente dos vasos sanguíneos no tecido conjuntivo e parecem ser os mais importantes nervos sensitivos na gônada do macho. A inervação autônoma das células endócrinas intersticiais testiculares e as correlações funcionais entre as regulações neurais e endócrinas no testículo ainda são objeto de discussão. No testículo do camelo, que exibe nítidas mudanças de volume ao longo do ano, uma relação inversa entre atividades neurais e endócrinas foi descrita do seguinte modo: o maior volume e o mais elevado conteúdo de 3- β -hidroxiesteroide-desidrogenase (3- β -HStDH) do compartimento das células endócrinas intersticiais observados no inverno é acompanhado por uma regressão da inervação testicular. Uma atividade fraca ou ausente de 3- β -HStDH e uma redução no volume das células endócrinas intersticiais no verão são acompanhadas pelo aumento nas fibras nervosas intertubulares.

EPIDÍDIMO

O epidídimo dos mamíferos é um órgão sexual acessório dinâmico que depende de andrógenos testiculares para a manutenção de um estado diferenciado de seu epitélio. Esse órgão é formado por vários dútilos eferentes (8 a 25) e por um ducto epididimário longo e enovelado (Fig. 12.1). Do ponto de vista macroscópico, o epidídimo divide-se em cabeça, corpo e cauda. O órgão é circundado por uma espessa túnica albugínea de tecido conjuntivo denso irregular, revestida pela camada visceral da túnica vaginal. Em garanhões, a túnica albugínea exibe algumas células musculares lisas dispersas por todo o tecido conjuntivo denso.

Dútilos eferentes

Algo entre 8 e 25 dútilos eferentes com diâmetros exibindo variações regionais conectam a *rete testis* ao ducto epididimário (Figs. 12.1 e 12.15-1). Os dútilos estão reunidos em pequenos lóbulos (*coni vasculosi*) com limites distintos de tecido conjuntivo. Em geral, há um limite abrupto entre os epitélios da *rete testis* e os dos dútilos eferentes (Fig. 12.15-2). O epitélio dos dútilos eferentes é do tipo colunar simples e consiste em células principais ciliadas e não ciliadas (Fig. 12.16-1). Células mononucleares livres dispersas que invadiram a área epitelial basal foram interpretadas de maneira equivocada como uma terceira célula genuína. As células ciliadas (fileira apical de núcleos) ajudam a movimentar os espermatozoides na direção do ducto epididimário. As células principais não ciliares (fileira basal de núcleos) apresentam uma borda em escova de microvilosidades e características morfológicas de endocitose em fase líquida com reciclagem da membrana, assim como invaginações pinocitóticas revestidas, vesículas revestidas e de transporte e endossomos. Além de gerar um fluxo hídrico osmoticamente impulsionado pelo transporte transcelular de íons, grande parte das células principais não ciliadas está envolvida em processos de reabsorção e, após a reabsorção e digestão do líquido dutular e das macromoléculas, pode conter corpos globulares residuais positivos para ácido periódico

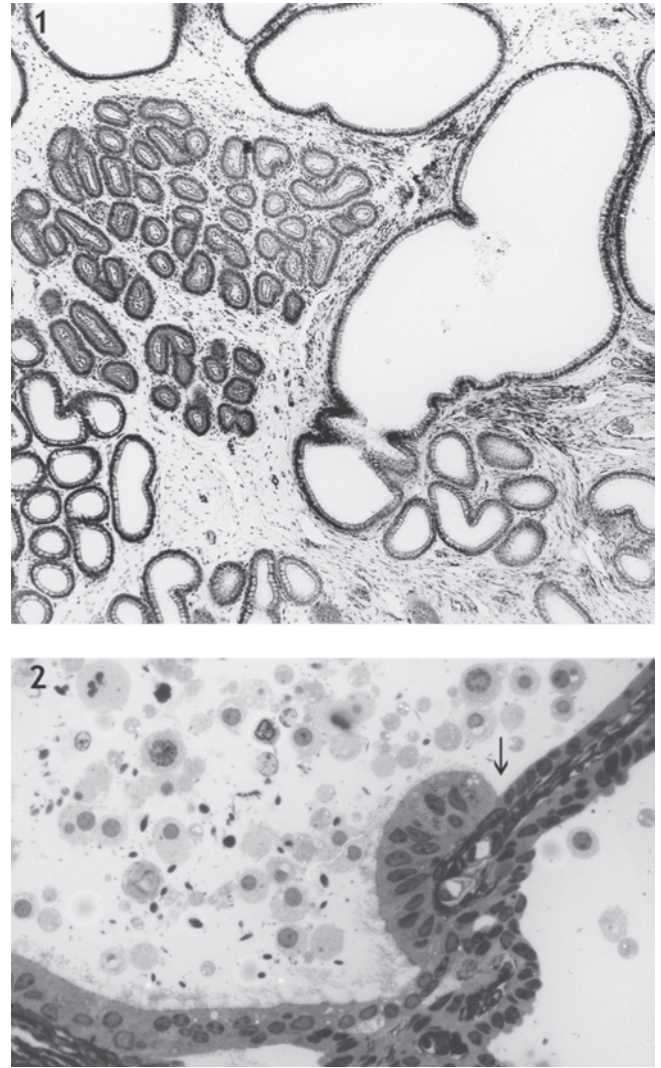


FIGURA 12.15 1. Dútilos eferentes do gato. O lúmen diminui desde a parte inicial em direção ao epidídimo. Um segmento do ducto epididimário pode ser visualizado acima, à esquerda (perfis tubulares com paredes espessas e pequenos lúmens). Masson-Goldner (× 55). 2. Transição (seta) do epitélio cuboidal simples da *rete testis* para o epitélio colunar dos dútilos eferentes (gato). Além dos espermatozoides (células pequenas e escuras), o lúmen do sistema dutal excorrente testicular contém muitos espermatócitos e espermatídes exfoliados. Secção de semitina (× 350).

de Schiff (PAS) (Fig. 12.16-2); outras podem ter atividade secretória. Ocasionalmente, são observadas formas intermediárias entre as células epiteliais ciliadas e as não ciliadas. A relação entre células principais ciliadas e não ciliadas varia ao longo do dútilo, mas as células ciliadas aumentam em quantidade numérica na direção do ducto epididimário. O epitélio dutular está circundado por três a seis camadas frouxamente dispostas de miofibroblastos e tecido conjuntivo. Os dútilos eferentes e as partes iniciais do ducto epididimário constituem a cabeça do epidídimo.

Duto epididimário

O ducto epididimário é extremamente tortuoso e enovelado. O comprimento do ducto varia de modo considerável entre as es-

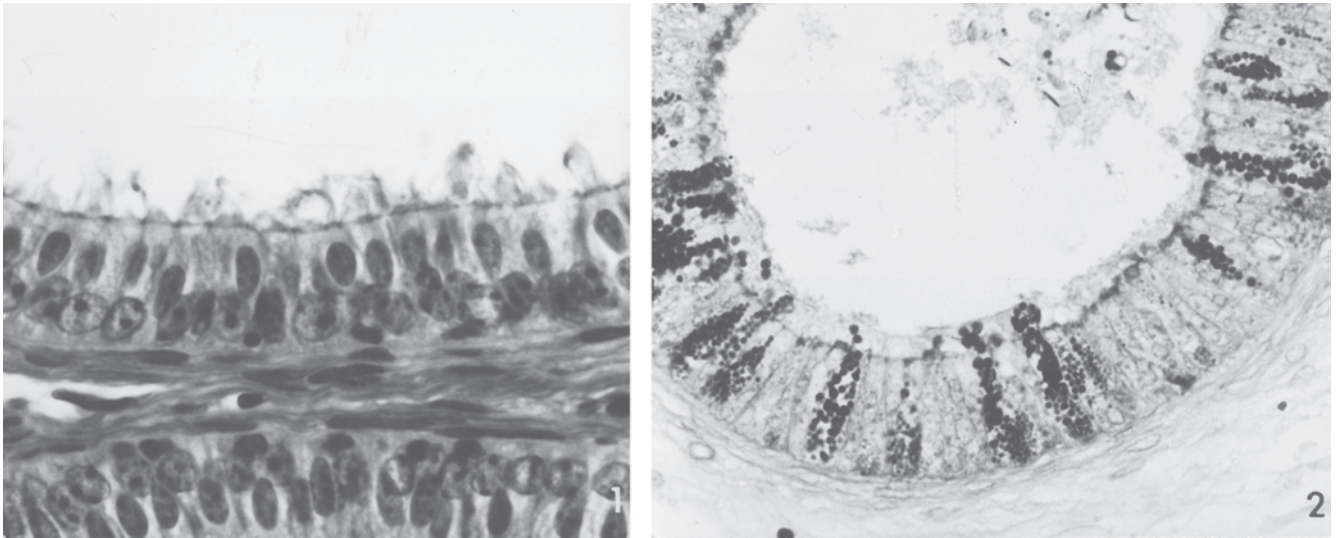


FIGURA 12.16 1. O epitélio colunar simples dos dútilos eferentes consiste em células secretórias e reabsortivas (núcleos esféricos claros) e células ciliadas (núcleos ovóides densos). Masson-Goldner ($\times 560$). 2. Coloração seletiva de células não ciliadas. Reação de ácido periódico de Schiff após a digestão por diastase ($\times 350$).

pécies; estima-se em 40 m em touros e varrões e 70 m em garanhões. Apesar dessas diferenças, acredita-se que o transporte dos espermatozoides através do epidídimo dependa de 10 a 15 dias na maioria das espécies de mamíferos.

O duto epididimário é revestido por epitélio colunar pseudoestratificado, circundado por pequena quantidade de tecido conjuntivo frouxo e fibras musculares lisas circulares, cujo número aumenta de forma significativa na direção da cauda do epidídimo (Fig. 12.17). Em reprodutores sazonais, como o camelo, a altura do epitélio do epidídimo e a densidade de inervação da

camada muscular apresentam mudanças características ao longo do ano. Dois tipos celulares estão invariavelmente presentes no epitélio do epidídimo de todos os animais mamíferos domésticos: células principais colunares e pequenas células basais poligonais. Em muitas espécies, estão presentes tipos celulares adicionais, como células apicais e células claras. No epitélio também ocorrem macrófagos e linfócitos.

Em geral, as **células principais** são mais altas na cabeça do epidídimo do que no restante do órgão. As superfícies apicais dessas células colunares contêm microvilosidades longas e, em alguns

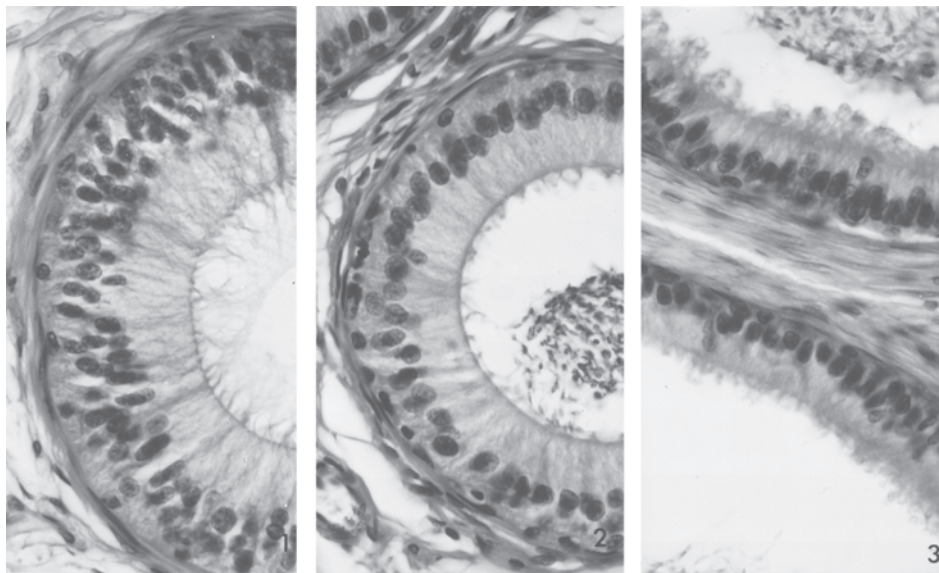


FIGURA 12.17 Secções através da parede do duto epididimário felino obtidas no nível da cabeça (1), corpo (2) e cauda (3) do epidídimo. Observe as variações na posição dos núcleos, altura do epitélio colunar pseudoestratificado, comprimento das microvilosidades e espessura da cobertura muscular. Hematoxilina e eosina ($\times 435$).

casos, ramificantes (estereocílios) que se tornam gradualmente mais curtas na direção da cauda. A ocorrência de invaginações pinocíticas na base das microvilosidades e a presença de vesículas e corpos multivesiculares no citoplasma apical indicam que o epitélio epididimário possui grande capacidade de reabsorção. A maior parte do líquido (mais de 90%) que deixa o testículo é reabsorvida nos dutos eferentes e na parte proximal do ducto epididimário. A proteína ligadora de andrógeno e a inibina produzidas pelas células sustentculares dos túbulos seminíferos também são reabsorvidas no segmento inicial do ducto epididimário. Também já ficou devidamente estabelecida a secreção de várias substâncias, como glicero-fosforil colina, e de glicoproteínas, como fosfatase e glicosidase.

Com base em critérios histológicos, histoquímicos e ultraestruturais, o ducto epididimário pode ser subdividido em vários segmentos, a distribuição e número dos quais (seis em touros) são característica para cada espécie. Em geral, as partes proximais do ducto (cabeça e corpo) estão envolvidas no processo de maturação dos espermatozoides. A cauda do epidídimo funciona como seu principal local de armazenamento (p. ex., 45% dos espermatozoides no epidídimo bovino estão armazenados nesse local). Os espermatozoides que deixam o testículo não têm motilidade e são inférteis, enquanto os que deixam o epidídimo já obtiveram motilidade e fertilidade. Durante sua passagem através do ducto epididimário, os espermatozoides sofrem uma série de mudanças morfológicas e funcionais que os levam a adquirir a capacidade integral de fertilização quando chegam à cauda. A mudança no *status* funcional dos espermatozoides se reflete (1) no desenvolvimento de uma motilidade progressiva, (b) na modificação do seu metabolismo, (c) na alteração das características da superfície da membrana plasmática (ativação de moléculas ligadas à membrana necessárias para processos de reconhecimento durante a fertilização), (d) na estabilização da membrana plasmática pela oxidação de grupos sulfidril incorporados e (e) no movimento caudal e perda final da gotícula citoplasmática, um remanescente do citoplasma da espermátide. É provável que espermatozoides com gotículas persistentes sejam inférteis. Uma vez completo o processo de maturação, eles podem ser armazenados na cauda do epidídimo durante um período notavelmente longo – muito mais longo do que se

fossem mantidos em uma temperatura similar *in vitro*. Espermatozoides epididimários podem transportar grande variedade de antígenos potentes e desencadear com facilidade uma resposta autoimunológica por anticorpos antiespermatozoide. Em geral, esse efeito é prevenido por uma barreira hematoepididimária eficaz, cujo equivalente morfológico é representado pelo complexo juncional epitelial apical que contém uma das junções estreitas mais bem desenvolvidas em qualquer local do organismo.

DUTO DEFERENTE

O ducto epididimário, depois de uma abrupta flexão no final da cauda, retifica-se gradualmente e adquire as características histológicas do **ducto deferente**. Em garanhões e ruminantes, o ducto deferente se une com o ducto excretório da glândula vesicular a fim de formar um curto ducto ejaculatório, o qual se abre no colículo seminal e no interior da uretra. O epitélio de revestimento pseudoestratificado do ducto ejaculatório bovino contém espermatozoides imersos. Em varrões, o ducto deferente e o ducto excretório se abrem separadamente na uretra. Em carnívoros, o ducto deferente se une sozinho à uretra, porque não existe uma glândula vesicular.

A mucosa do ducto deferente está revestida por um epitélio colunar pseudoestratificado (Fig. 12.18), de maneira semelhante à do ducto epididimário, mas com uma quantidade maior de células basais; mais para o final do ducto, a mucosa pode se transformar em um epitélio colunar simples. Nas proximidades do epidídimo, as células colunares possuem microvilosidades ramificadas curtas. Em touros, há pequenas gotículas lipídicas nas células basais. O tecido conjuntivo frouxo da própria submucosa é altamente vascularizado, rico em fibroblastos e fibras elásticas e contém uma rede de nervos colinérgicos, enquanto a túnica muscular é densamente innervada por fibras simpáticas pós-ganglionares. Em garanhões, touros e varrões, a túnica muscular consiste em camadas circulares, longitudinais e oblíquas entremeadas; em pequenos ruminantes e em carnívoros (Fig. 12.18-1), constam uma camada circular interna e uma camada longitudinal externa. Uma túnica serosa com seus componentes habituais reveste o órgão.

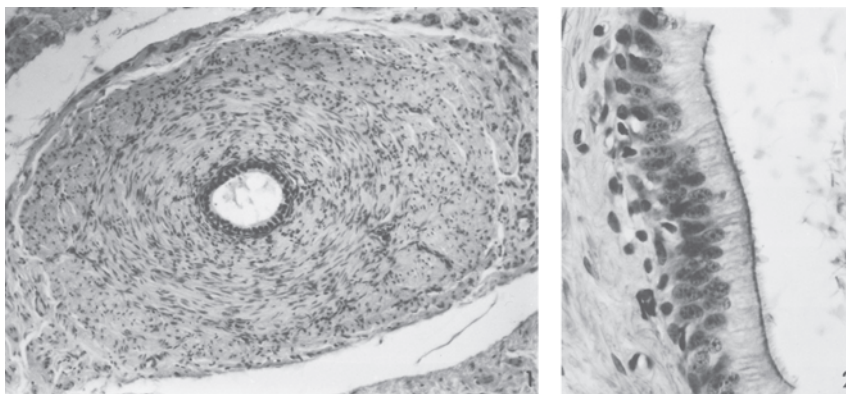


FIGURA 12.18 1. Secção transversal através da parte intra-abdominal do ducto deferente felino. Hematoxilina e eosina (× 130). 2. Epitélio colunar pseudoestratificado do ducto deferente canino, obtido no mesmo nível. Hematoxilina e eosina (× 435).

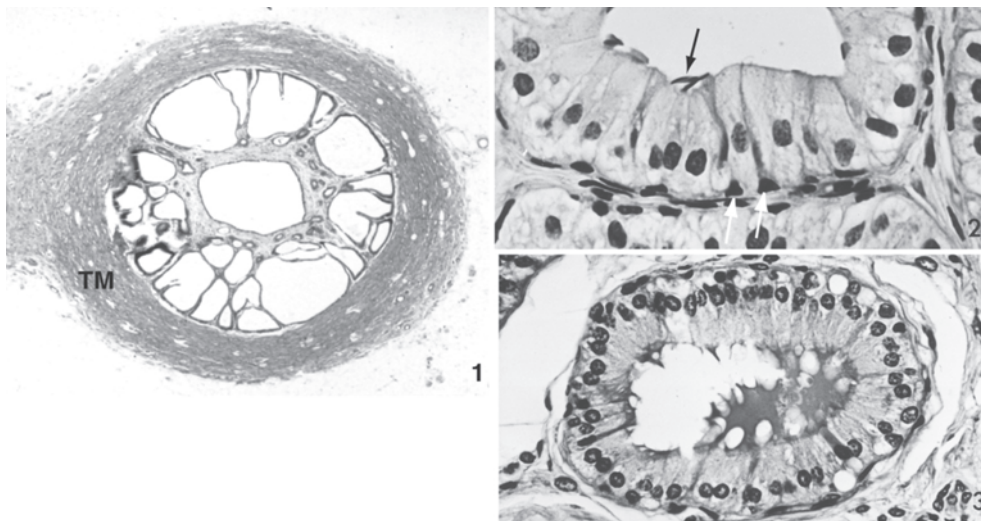


FIGURA 12.19 1. Secção transversal através da parte glandular do ducto deferente canino. A túnica muscular (TM) é relativamente delgada. Hematoxilina e eosina ($\times 38$). 2. Parte de um alvéolo secretório da parte glandular do ducto deferente de um cervo. No lúmen, estão presentes células basais (setas brancas) e colunares e também cabeças de espermatozoides (seta preta). Hematoxilina de Weigert ($\times 560$). 3. Nesse alvéolo secretório da parte glandular do ducto deferente de um touro, algumas das células basais contêm uma grande gotícula lipídica (vacúolo). Hematoxilina de Weigert ($\times 350$).

A parte terminal do ducto deferente é uma das glândulas acessórias do macho, independentemente de formar (garanhões, ruminantes, cães) (Fig. 12.19-1) ou não (varrões, gatos) uma ampola; essa parte contém glândulas tubuloalveolares ramificadas na própria-submucosa. Em garanhões, touros e carneiros, essas glândulas ocupam praticamente a própria-submucosa inteira, a qual é rica em células musculares lisas. Em cães e cervos, as glândulas são circundadas por tecido conjuntivo periglandular destituído de células musculares lisas. As glândulas estão revestidas por células que variam desde células colunares altas com núcleos ovóides até células cubóides com núcleos esféricos (Figs. 12.19-2 e 12.19-3). Frequentemente são observadas protrusões apicais em forma de bolhas e sugestivas de atividade secretória. Células basais esféricas ou poliédricas estão distribuídas de forma irregular entre as células colunares (Fig. 12.19-2). Em ruminantes, o epitélio glandular é rico em glicogênio e as células basais contêm gotículas de lipídios de dimensões variáveis. Essas gotículas também estão presentes nas células colunares de touros. Os lipídios nas células basais bovinas podem coalescer, o que confere a essas células um aspecto de adipócitos (Fig. 12.19-3). A túnica muscular da parte terminal do ducto deferente consiste em feixes de músculo liso arranjados de modo variável e circundados pelo tecido conjuntivo frouxo altamente vascularizado da túnica adventícia.

O lúmen da parte glandular do ducto deferente e as amplas aberturas das glândulas para o lúmen contêm quantidade considerável de espermatozoides em todos os animais domésticos. No touro, essa quantidade é suficiente para, no mínimo, um ejaculado normal depois de uma castração ou vasectomia recente.

GLÂNDULAS ACESSÓRIAS

O ejaculado é constituído de espermatozoides e de plasma seminal, o qual se compõe de secreções provenientes do epidí-

dimo e das glândulas acessórias do macho. Essas glândulas são: (a) a parte glandular do ducto deferente, que já foi descrito juntamente ao ducto deferente; (b) a glândula vesicular; (c) a próstata; e (d) a glândula bulbouretral. Todas as glândulas acessórias estão presentes em garanhões, ruminantes e varrões; não há glândulas vesiculares em carnívoros e a glândula bulbouretral está ausente em cães.

Glândula vesicular

As glândulas vesiculares pareadas são do tipo tubuloalveolar ou tubular composto. O epitélio glandular é do tipo pseudoestratificado com células colunares altas e células basais pequenas esféricas e frequentemente escassas (Fig. 12.20-1). Os dutos excretórios principais e intralobulares são revestidos por um epitélio cuboide simples ou por um epitélio colunar estratificado em cavalos.

O tecido conjuntivo frouxo altamente vascularizado da própria-submucosa tem continuidade com o tecido conjuntivo mais denso das trabéculas, que podem subdividir o órgão em lobos e lóbulos. Uma túnica muscular de espessura e arranjo variáveis circunda o órgão coberto por uma túnica serosa ou por uma túnica adventícia.

Diferenças entre espécies

Em garanhões, as glândulas vesiculares são vesículas verdadeiras, com curtas glândulas tubuloalveolares ramificadas que se abrem para lúmens centrais calibrosos (dutos) separados por trabéculas de tecido conjuntivo relativamente finas que contêm células musculares lisas com arranjo irregular.

Em varrões, as duas glândulas vesiculares possuem uma cápsula comum de tecido conjuntivo; a túnica muscular é delgada. Os septos interlobulares são predominantemente compostos de tecido conjuntivo e algumas células musculares lisas. Os lúmens tubulares são calibrosos e o epitélio secretório está disposto em pregas (Fig. 12.21).

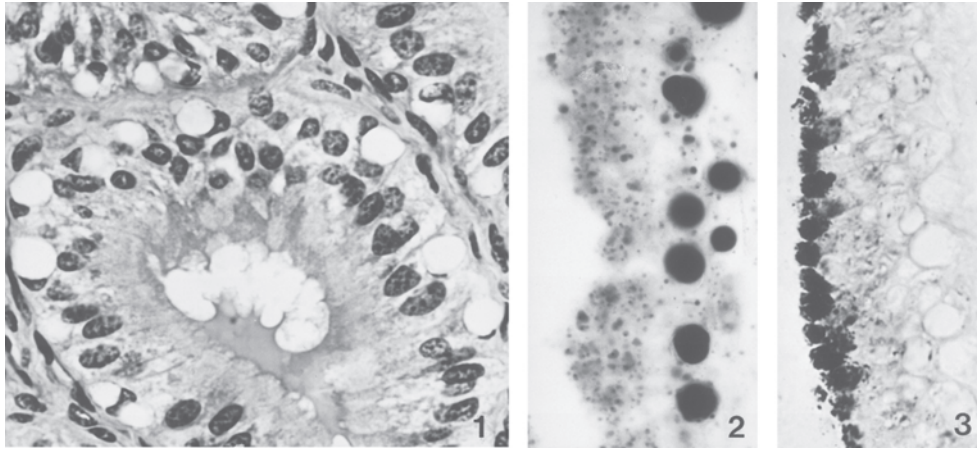


FIGURA 12.20 Glândula vesicular (touro). **1.** As células basais no revestimento epitelial colunar pseudoestratificado dos alvéolos se caracterizam por grandes vacúolos que contêm lipídio *in vivo*. Masson-Goldner ($\times 560$). **2.** Os lipídios foram corados especificamente com Sudan black B. Observe as grandes gotículas de lipídios nas células basais e as pequenas gotículas de lipídios nas células colunares secretórias ($\times 560$). **3.** Os ápices das células colunares secretórias possuem grandes quantidades de glicogênio. Ácido periódico de Schiff ($\times 560$).

Em touros, a glândula vesicular é um órgão lobulado compacto. Dutos secretórios intralobulares drenam as partes tubulares ligeiramente espiraladas da glândula tubuloalveolar e, um após o outro, são drenados pelo ducto excretório principal. As células colunares secretórias contêm pequenas gotículas lipídicas e glicogênio (Figs. 12.20-2 e 12.20-3) e reagem de forma positiva para a fosfatase alcalina. Algumas das células colunares possuem projeções apicais claras em forma de bolhas. As células basais se caracterizam por grandes gotículas de lipídios (Fig. 12.20-1). Aproximadamente 50% do material lipídico na glândula vesicular bovina são compostos de colesterol e seus ésteres; cerca de 25% são constituídos por triglicerídeos; e em torno de 10% são fosfolipídios. Os septos interlobulares são predominantemente musculares e derivados da túnica muscular espessa, a qual está circundada por uma cápsula de tecido conjuntivo denso irregular com algumas células musculares lisas.

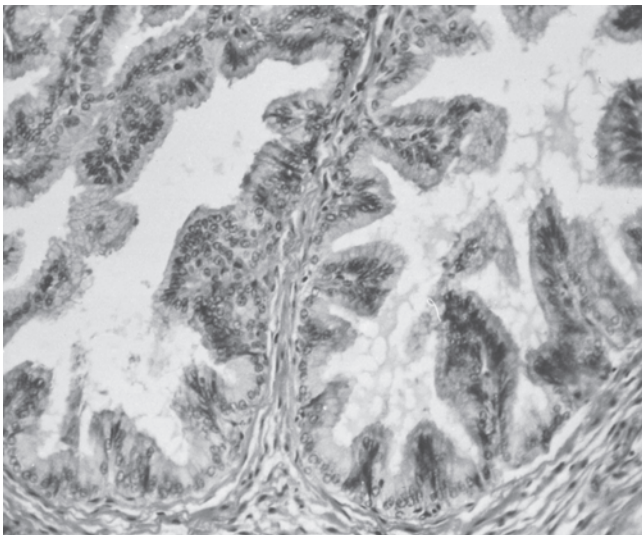


FIGURA 12.21 Glândula vesicular (varrão). Pregas epiteliais se projetam para os alvéolos secretórios. Hematoxilina e eosina ($\times 130$).

A glândula vesicular de carneiros e cervos é semelhante à de touros. Gotículas de lipídios nas células basais estão ausentes em carneiros, mas podem estar presentes em cervos. O epitélio da glândula vesicular de cervos é consideravelmente mais alto durante a estação de reprodução do que durante a estação não reprodutiva. O produto secretório gelatinoso de cor branca ou branco-amarelada da glândula vesicular representa cerca de 25 a 30% do ejaculado total em touros, 10 a 30% em varrões e 7 a 8% em carneiros e cervos. Esse produto é rico em frutose, que funciona como fonte de energia para os espermatozoides ejaculados.

Próstata

A próstata é composta de um número variável de glândulas tubuloalveolares individuais (Fig. 12.22) derivadas do epitélio da uretra pélvica. Podem ser diferenciadas duas partes, de acordo com

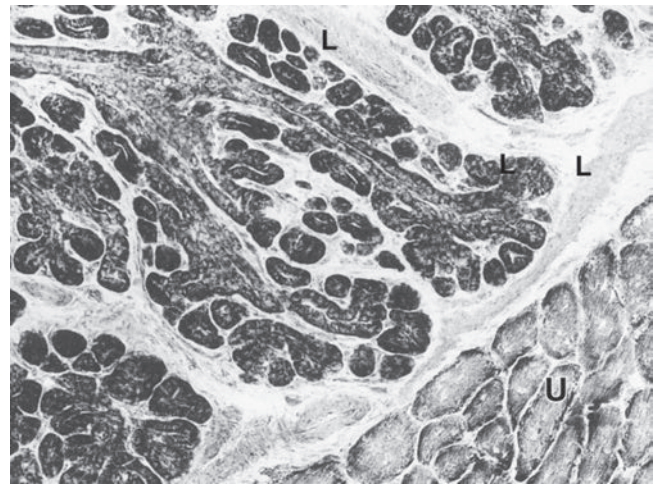


FIGURA 12.22 Esta figura ilustra a organização geral da próstata disseminada do porco; fibras musculares lisas (cinza-claro; L) estão presentes na cápsula e nos septos. É possível visualizar o músculo uretral estriado (U) no canto direito inferior. Reação de β -D-galactosidase ($\times 100$).

características mais topográficas do que histológicas: o **corpo** (*corpus prostaticae*) e a parte **disseminada** (*pars disseminata prostaticae*). O corpo circunda inteiramente a uretra pélvica no nível do colículo seminal ou reveste parte de seu aspecto dorsal. A parte disseminada está localizada na própria-submucosa da uretra pélvica.

Os túbulos secretórios, alvéolos e dutos intraglandulares da próstata estão revestidos por epitélio cuboide ou colunar simples com células basais ocasionais (Fig. 12.23). O epitélio simples muda para epitélio colunar estratificado ou para epitélio de transição mais para as partes terminais dos dutos. Algumas das células epiteliais provocam uma reação mucosa positiva; a maioria contém grânulos secretórios proteináceos. As células colunares altas possuem microvilosidades e, em alguns casos, protruções apicais similares a bolhas. Ocasionalmente, podem ser observadas concreções laminadas de forma concêntrica de material secretório (corpos amiláceos) nos túbulos e nos alvéolos. O sistema dutal da próstata possui dilatações saculares em que pode ser armazenado material secretório.

A próstata está circundada por uma cápsula de tecido conjuntivo denso irregular que contém muitas células musculares lisas em torno da parte da próstata disseminada, que também está circundada pelo músculo uretral estriado (Figs. 12.22 e 12.24). Grandes trabéculas originam-se na cápsula, separando o corpo e disseminando as partes dele em lóbulos individuais.

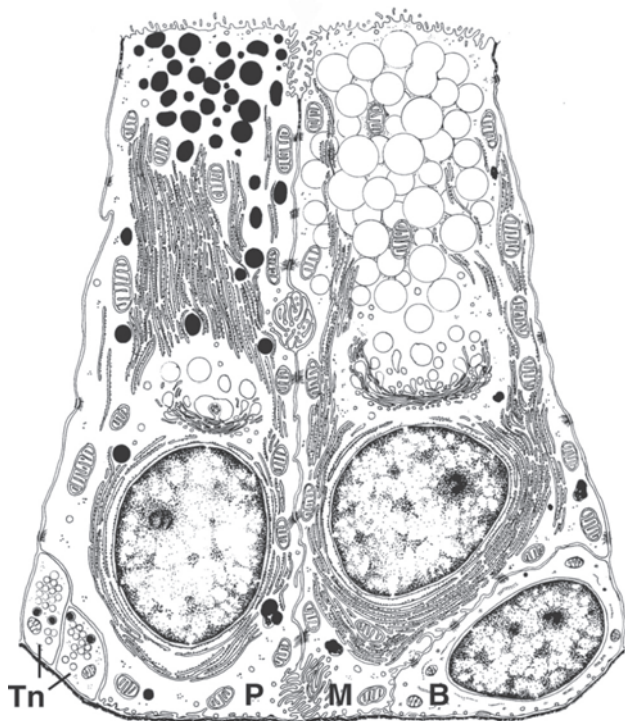


FIGURA 12.23 Epitélio prostático de ruminante. A célula (P) no lado esquerdo é uma célula secretória específica que contém grânulos proteináceos. A célula (M) à direita secreta muco. Célula basal (B); terminais nervosos autonômicos intraepiteliais (Tn).

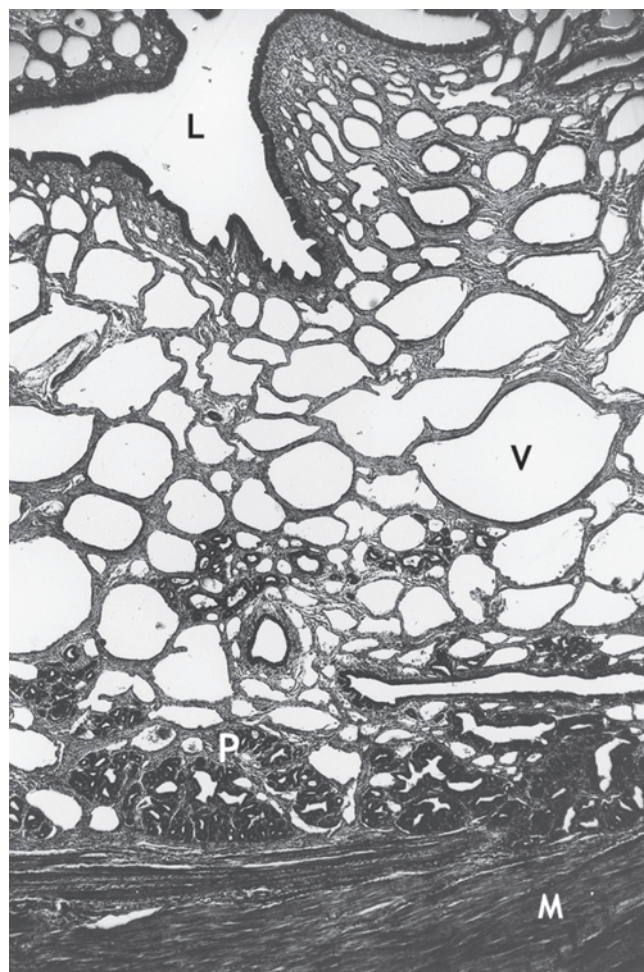


FIGURA 12.24 Nesta secção transversal através de parte da uretra prostática bovina podem ser observadas as grandes veias (V) do estrato esponjoso e a próstata disseminada (P) na própria-submucosa circundada pelo músculo uretral (M). Lúmen (L). Hematoxilina e eosina (x 35).

Essas estruturas são predominantemente musculares no corpo da glândula.

As partes secretórias e os dutos da próstata estão circundados por tecido conjuntivo frouxo que possui células musculares lisas, as quais são particularmente abundantes no corpo da glândula.

Diferenças entre espécies

Em carnívoros, o corpo da próstata está particularmente bem desenvolvido e separado em dois lobos bilaterais distintos. Nos cães, esses lobos circundam por completo a parte proximal da uretra pélvica. Em gatos, estão localizados nos aspectos laterais e dorsal da uretra. A parte disseminada em cães consiste em alguns lóbulos glandulares. Nos gatos, os lóbulos individuais da parte disseminada se situam dispersos entre o colículo seminal e as glândulas bulbouretrais. Podemos observar corpúsculos lamelares no interstício.

Em garanhões, apenas o corpo da próstata está presente e é constituído de lobos direito e esquerdo, ambos conectados por

um istmo dorsal estreito. Os lobos individuais esvaziam através de 15 a 30 dutos na uretra pélvica. A cápsula, as trabéculas e o tecido conjuntivo intersticial são ricos em músculo liso.

O corpo da próstata do touro é relativamente inconspícuo; está ausente em pequenos ruminantes. A parte disseminada (Fig. 12.24) circunda a uretra em touros e cervos; em carneiros, possui o formato de U e a linha média do aspecto ventral da uretra não apresenta tecido glandular.

Em varrões, o corpo da próstata é um órgão em forma de placa; a parte disseminada está bem desenvolvida, circundando completamente a uretra pélvica.

A contribuição das secreções prostáticas ao volume total do ejaculado varia de acordo com a espécie. Em ruminantes, representa 4 a 6%; em garanhões, 25 a 30%; e em varrões, 35 a 60%. Uma das funções da próstata consiste em neutralizar o plasma seminal, o qual é tornado ácido pelo acúmulo de dióxido de carbono e lactato do metabolismo, e iniciar movimentos ativos dos espermatozoides ejaculados.

Glândula bulbouretral

As glândulas bulbouretrais pareadas estão localizadas em uma posição dorsolateral à parte peniana da uretra, no bulbo peniano. A glândula é do tipo tubular composto (varrões, gatos, cervos) ou tubuloalveolar (garanhões, touros, carneiros) (Fig. 12.25); em cães, essa glândula está ausente.

As partes secretórias da glândula bulbouretral estão revestidas com um epitélio colunar simples e com células basais ocasionais (Fig. 12.25-1). Elas se abrem para dutos coletores diretamente ou através de peças conectoras revestidas por células epiteliais cuboide simples com citoplasma escuro. Os dutos coletores revestidos com epitélio cuboide ou colunar simples se unem para formar dutos intraglandulares maiores e revestidos por epitélio colunar pseudoestratificado. Essas estruturas, por sua vez, abrem-se para um duto bulbouretral solitário (ou múltiplo) com revestimento de epitélio de transição.

A glândula está revestida por uma cápsula fibroelástica contendo quantidade variável de músculo estriado. As trabéculas,

que se estendem desde a cápsula, são compostas por tecido conjuntivo denso irregular e algumas fibras musculares lisas e estriadas. O interstício consiste em tecido conjuntivo frouxo e algumas fibras musculares lisas.

Diferenças entre espécies

Em gatos, a glândula consiste em dutos intraglandulares espaçados, semelhantes a seios, e em peças terminais tubulares curtas e estreitas (a maioria não ramificada). A superfície secretória das células é aumentada por um sistema bem desenvolvido de canalículos intercelulares.

Em garanhões, a glândula bulbouretral é circundada por completo pelo músculo bulboglandular. Estão presentes três a quatro dutos bulbouretrais individuais.

A glândula bulbouretral excepcionalmente grande de varrões também é circundada pelo músculo bulboglandular. Estão presentes apenas algumas células musculares lisas no interstício. Os dutos coletores são revestidos por epitélio colunar simples.

Em ruminantes, a glândula é circundada pelo músculo bulboesponjoso. Em touros e carneiros, peças conectoras curtas ligam as partes secretórias aos dutos coletores e são revestidas por epitélio cuboide simples que, algumas vezes, também é secretório. Em cervos, as partes secretórias esvaziam diretamente nesses dutos. Células musculares lisas são particularmente abundantes no interstício.

O produto secretório mucoso e proteináceo da glândula bulbouretral é descarregado antes da ejaculação em ruminantes (Fig. 12.25-2); nesta espécie, ele parece ter a função de neutralizar o ambiente uretral e lubrificar tanto a uretra como a vagina. Em varrões, o produto secretório exclusivamente mucoso e rico em ácido siálico faz parte do ejaculado (15 a 30%). É possível que a secreção esteja envolvida na oclusão da cérvix para impedir a perda de espermatozoides após a inseminação. Em gatos, o produto secretório é mucoso e também contém glicogênio. Na ausência de uma glândula vesicular, esse glicogênio bulbouretral pode ser a fonte da frutose seminal dos felinos, proporcionando energia para o metabolismo dos espermatozoides.

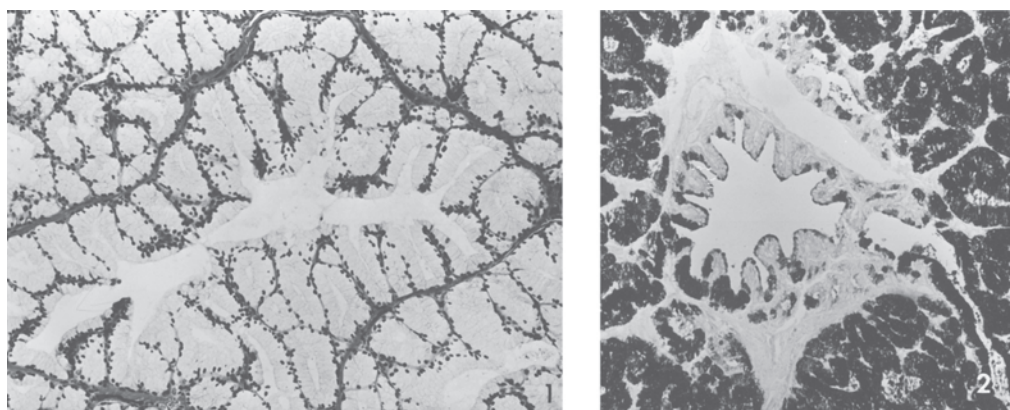


FIGURA 12.25 Glândula bulbouretral (touro). **1.** As células epiteliais secretórias colunares altas (claras) estão quase inteiramente preenchidas por um produto secretório mucoso; os núcleos heterocromáticos estão localizados na base da célula. Masson-Goldner ($\times 100$). **2.** Reação positiva de mucina com ácido periódico de Schiff no parênquima e em algumas das células de revestimento do duto central ($\times 100$).

URETRA

A **uretra** do macho divide-se nas partes prostática, pélvica e peniana. A parte prostática se estende desde a bexiga urinária até a borda caudal do corpo da próstata. A parte pélvica inicia-se nesse ponto e termina onde a uretra ingressa no bulbo peniano, e desse nível a parte peniana tem continuidade até a abertura uretral.

A mucosa uretral inteira dispõe-se em pregas longitudinais que se achatam ou desaparecem durante a ereção e a micturição. Na uretra prostática, está presente uma conspícua prega dorso-mediana permanente, a crista uretral. Essa crista uretral termina em forma de um ligeiro crescimento, o **colículo seminal**. Neste local, os dutos a seguir se abrem para a uretra: os dutos ejaculatórios em ruminantes e garanhões, os dutos deferentes e os dutos excretórios das glândulas vesiculares em varrões e os dutos deferentes em carnívoros. Entre esses dutos, podem ser encontrados vestígios dos dutos paramesonéfricos fundidos, o útero masculino, tanto como um cordão epitelial sólido ou como um canal curto.

O revestimento predominante da uretra é um epitélio de transição com manchas de dimensões variáveis de epitélio colunar simples ou de epitélio cuboide ou colunar estratificado. A própria-submucosa consiste em um tecido conjuntivo frouxo com muitas fibras elásticas e células musculares lisas, com frequente ocorrência de nódulos linfáticos ou de tecido linfático difuso (cão). Glândulas mucosas tubulares simples (uretrais) estão presentes em garanhões e gatos. Células que contêm peptídeo regulatório do sistema neuroendócrino difuso são regularmente encontradas nos epitélios da uretra e nas glândulas derivadas do seio urogenital (i. e., próstata e bulbouretral).

Ao longo de todo o comprimento da uretra, a própria-submucosa possui propriedades eréteis em virtude das cavernas revestidas de endotélio com dimensões variáveis que constituem o chamado **estrato vascular** na uretra prostática (Fig. 12.24) e pélvica. Em torno da uretra peniana, a quantidade e o tamanho dos espaços cavernosos são muito aumentados (Fig. 12.26); nesse caso, o estrato vascular é denominado **corpo esponjoso**, o qual inicia-se no arco isquiático com uma expansão bilobada, o bulbo peniano.

A túnica muscular da parte pélvica da uretra consiste em músculo liso nas vizinhanças da bexiga ou de músculo estriado

no restante da uretra. A estrutura é circundada por uma túnica adventícia de tecido conjuntivo frouxo ou denso irregular.

Em ruminantes e garanhões, a parte terminal da uretra se salienta de forma completa (ganhões, carneiros e cervos) ou incompleta (touro) acima da glândula peniana para formar o processo uretral. O revestimento epitelial escamoso estratificado é circundado por um corpo esponjoso que contém muitos espaços cavernosos em garanhões e poucos espaços de tamanho menor em ruminantes. Dois cordões fibrocartilaginosos longitudinais flanqueiam a uretra em cervos e carneiros. O processo uretral é revestido por uma membrana mucosa cutânea.

PÊNIS

O pênis consiste essencialmente de (a) corpos cavernosos penianos, (b) corpo esponjoso peniano, que circunda a uretra peniana, e (c) glândula peniana.

Corpos cavernosos do pênis

Os **corpos cavernosos do pênis** pareados surgem das tuberosidades isquiáticas e se fundem com o corpo esponjoso para formar o corpo do pênis. Esses corpos cavernosos são circundados pela túnica albugínea, uma camada espessa de tecido conjuntivo denso irregular que possui quantidades variáveis de fibras elásticas e de células musculares lisas. Um septo de tecido conjuntivo divide de maneira completa (cães) ou parcial os corpos cavernosos penianos.

Os espaços entre a túnica albugínea e a rede trabecular que se origina dela são preenchidos por tecido erétil. Em garanhões (Fig. 12.27-1) e carnívoros (Fig. 12.27-2), esse tecido consiste em cavernas revestidas por endotélio e circundadas por tecido conjuntivo, cujo aspecto varia entre irregular frouxo e denso, e por células musculares lisas (Fig. 12.27-1). Em garanhões, esses feixes musculares são orientados com o eixo longitudinal do pênis, com frequência causando uma obstrução virtualmente completa dos lúmens dos espaços cavernosos. O relaxamento dessas células musculares faz com que o pênis se alongue e emerja do prepúcio, o que em geral acontece durante a micturição. Em varrões (Fig. 12.27-3) e ruminantes (Fig. 12.27-4), o tecido conjuntivo que circunda as cavernas não contém, ou contém poucas, células musculares lisas.

Os espaços cavernosos recebem sua irrigação sanguínea principal das artérias com um arranjo helicoidal denominado **artérias helicinas** (*arteriae helicinae*). De modo característico, essas artérias apresentam células musculares lisas epitelioides na túnica íntima que se salientam para o lúmen desses vasos na forma de cristas ou coxins, causando obliteração parcial. À medida que as células musculares lisas relaxam, o fluxo sanguíneo aumenta de forma considerável para as cavernas e provoca ereção. Os espaços cavernosos são drenados por vênulas, várias das quais originam veias de paredes espessas.

O pênis de garanhões é classificado como vascular por causa da predominância de cavernas no corpo cavernoso. Em ruminantes e varrões, as cavernas são menos extensas, e há predomínio do tecido conjuntivo; daí a designação do pênis como fibroelástico. O pênis de cães e gatos é classificado mais adequadamente como de tipo intermediário.

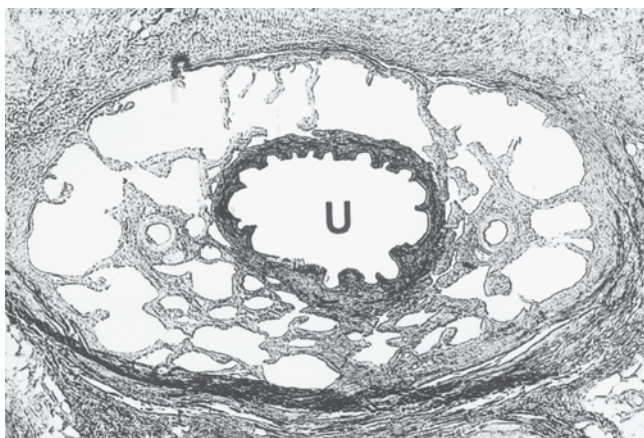


FIGURA 12.26 Uretra peniana (gato). A uretra (U) é circundada pelos espaços cavernosos do corpo esponjoso. Hematoxilina e eosina (× 35).

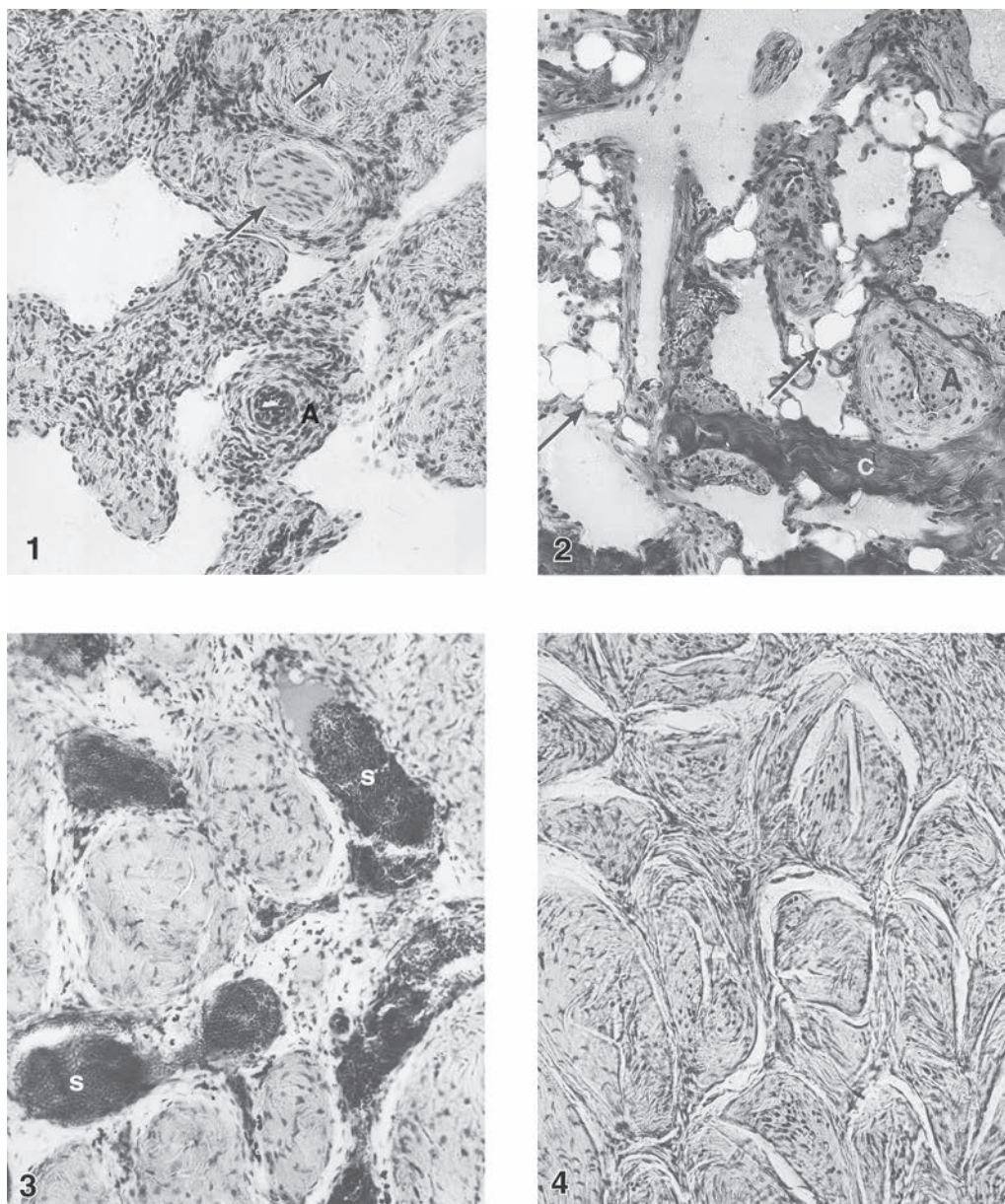


FIGURA 12.27 **1.** Corpo cavernoso (garanhão). Feixes de músculo liso (setas) e uma artéria helicina (A) estão presentes no interior das trabéculas de tecido conjuntivo entre os espaços cavernosos. **2.** Corpo cavernoso (gato). Trabécula de tecido conjuntivo (c) entre espaços cavernosos, células adiposas (setas) e numerosas artérias helicinas (A). **3.** Corpo cavernoso (varrão). Os espaços cavernosos contêm sangue coagulado (s) entre trabéculas abundantes de tecido conjuntivo. **4.** Corpo cavernoso (touro). Observe os espaços cavernosos vazios em forma de fenda e as abundantes trabéculas de tecido conjuntivo. Masson-Goldner (× 140).

Glande peniana

Uma **glande peniana** bem desenvolvida está presente apenas em garanhões e cães. A glândula é circundada por uma túnica albugínea rica em fibras elásticas. A túnica albugínea continua em trabéculas que delimitam espaços que contêm tecido erétil semelhante ao do corpo esponjoso peniano (ganhões) ou um plexo de grandes cavernas (cães) (Fig. 12.28). A glândula peniana é coberta pelo prepúcio (ver seção mais adiante neste capítulo).

Diferenças entre espécies

Os corpos cavernosos penianos de cães são completamente separados por um septo de tecido conjuntivo e continuam em sentido cranial pelo *os penis* (osso peniano) em que termina uma ponta fibrocartilaginosa. A glândula peniana é composta pelo seu bulbo e possui parte longa. Ambas as estruturas circundam quase por completo o *os penis* e a parte distal da uretra peniana, assim como seu corpo esponjoso associado. O **bulbo da glândula**



FIGURA 12.28 Glande peniana, parte longa (cão). Observe os grandes espaços cavernosos (C) no tecido erétil. Hematoxilina e eosina (× 11).

consiste em grandes cavernas venosas separadas por trabéculas de tecido conjuntivo ricas em fibras elásticas. A **parte longa da glande** forma a parte craniana da glande peniana; sua estrutura é idêntica à do bulbo.

Há muitas células adiposas entre as cavernas do corpo cavernoso peniano dos gatos. Essas células aumentam em número na direção da ponta do corpo cavernoso, o qual contém pouco tecido erétil. Há também um pequeno osso peniano circundado pelo corpo esponjoso da glande.

O tecido conjuntivo do corpo cavernoso de garanhões possui muitas fibras elásticas e células musculares lisas. A glande cobre o corpo cavernoso peniano em sentido cranial e contém um longo **processo dorsal**, dirigido em sentido caudal, e um crescimento – a coroa da glande – cujo revestimento epitelial exibe papilas cilíndricas. Uma indentação da glande, a fossa da glande, apresenta a extremidade da uretra ligeiramente saliente

(processo uretral). No nível da glande, os feixes do músculo bulboesponjoso são interrompidos pelo músculo retrator do pênis.

Uma espiral voltada para a esquerda, semelhante a um saca-rolhas, caracteriza aproximadamente o terço craniano do pênis do varrão. A estrutura do restante do pênis suíno é parecida com a do pênis do touro.

O corpo cavernoso do pênis de touros contém uma tira central de tecido conjuntivo formada pelas trabéculas convergentes. A ponta do pênis (glande) consiste em tecido conjuntivo mucoso (gelatinoso), células adiposas e grandes espaços intercelulares (Fig. 12.29). Um extenso plexo venoso erétil é encontrado. O pênis de cervos e de carneiros assemelha-se com o de touros. A glande é um grande prolongamento em forma de capuz similar à dos touros. A uretra se projeta da glande na forma de um processo uretral torcido.

Mecanismo de ereção

Em animais com um pênis do tipo vascular ou intermediário, a ereção provoca aumento no tamanho e enrijecimento do órgão. O relaxamento das células musculares lisas nas artérias helicinas resulta em aumento do fluxo sanguíneo para os espaços dos corpos cavernosos. O maior volume sanguíneo comprime as veias e, por conseguinte, diminui o efluxo sanguíneo eventualmente preenchendo os espaços do tecido erétil nos corpos cavernosos e no corpo esponjoso do pênis e também na glande peniana.

A detumescência é iniciada pela contração da musculatura das artérias helicinas e, assim, por um decréscimo no influxo arterial. A contração das células musculares lisas da túnica albugínea, das trabéculas e do tecido erétil faz com que o pênis retorne a seu estado flácido.

Em animais com um pênis fibroelástico, a ereção resulta essencialmente em um aumento no comprimento desse órgão que emerge do prepúcio. Em ruminantes e varrões, o músculo retrator do pênis desempenha papel essencial durante a detumescência na retração do órgão para o interior do prepúcio.

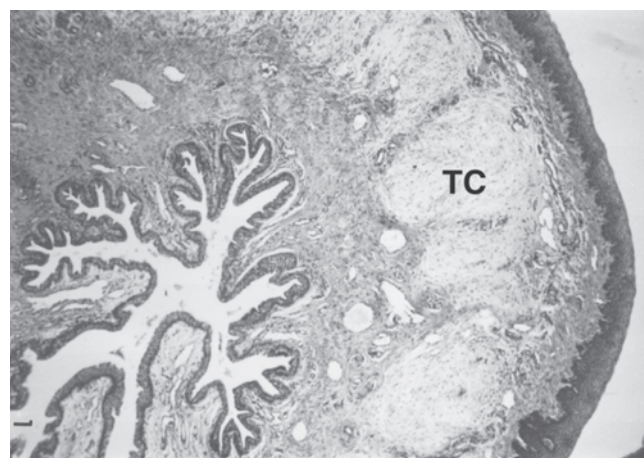


FIGURA 12.29 Na glande peniana bovina, a uretra é circundada por um tecido erétil subepitelial relativamente escasso e por uma camada de tecido conjuntivo espesso (TC). Hematoxilina e eosina (× 40).

Durante a cópula, o músculo constritor do vestíbulo de cade-las comprime as veias que drenam a glânde inteira e em especial o bulbo da glânde. Essa constrição permite ao bulbo aumentar de tal maneira que a imediata retirada do pênis da vagina se torna impossível; consequentemente ocorre prolongamento do coito.

PREPÚCIO

A parte craniana do corpo do pênis e a glânde peniana estão localizadas em um rebatimento cutâneo em forma de tubo, o **prepúcio**, composto por uma camada externa e outra interna. Ocorre rebatimento interno da camada externa do prepúcio na abertura prepucial para formar a sua camada interna. Essa camada se reflete na parte cranial do pênis e está firmemente presa em uma área cranial à glânde peniana.

A camada externa é constituída basicamente por pele. Numerosas glândulas sebáceas, nem sempre relacionadas a pelos, estão presentes na abertura prepucial. Além disso, são observados pelos longos (semelhantes a cerdas) em ruminantes e varrões. Em garanhões, ruminantes, varrões e cães, pelos finos e glândulas sebáceas e sudoríparas são localizados por uma distância variável na camada interna. Em garanhões, ocorrem pelos ocasio-

nais na pele peniana, que também é rica em glândulas sebáceas e sudoríparas (Fig. 12.30). Em cães e ruminantes, tanto a camada interna do prepúcio como a pele que reveste o pênis contêm nódulos linfáticos solitários; em varrões, há apenas na camada interna. Em gatos, a mucosa que reveste a glânde apresenta numerosas papilas queratinizadas.

Em varrões, uma evaginação dorsal da camada interna do prepúcio é denominada divertículo prepucial. Essa estrutura está separada de forma incompleta em duas partes laterais por um septo mediano. Frequentemente, a membrana mucosa cutânea queratinizada está dobrada. Uma mistura de células epiteliais descamadas e de urina forma o esmegma, o qual se acumula no divertículo e possui propriedades odoríferas.

LEITURAS SUGERIDAS

- Aumüller G. Prostate gland and seminal vesicles. In: *Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen*. Berlin: Springer-Verlag, 1979;7(6).
- Cole HH, Cupps PT. *Reproduction in Domestic Animals*. 3rd Ed. New York: Academic Press, 1977.
- Fawcett DW, Bedford JM, eds. *The Spermatozoon. Maturation, Motility, Surface Properties and Comparative Aspects*. Baltimore: Urban and Schwarzenberg, 1979.
- Guraya SS. *Biology of Spermatogenesis and Spermatozoa in Mammals*. New York: Springer-Verlag, 1987.
- Knobil E, Neill JD, eds. *The Physiology of Reproduction*. New York: Raven Press, 1988.
- Russell LD, Griswold MD, eds. *The Sertoli Cell*. Clearwater, FL: Cache River Press, 1993.
- Setchell BP. *The Mammalian Testis*. London: Paul Elek, 1978.
- Steinberger A, Steinberger E. *Testicular Development, Structure and Function*. New York: Raven Press, 1980.
- Van Blerkom J, Motta P, eds. *Ultrastructure of Reproduction*. Boston: M. Nijhoff, 1984.

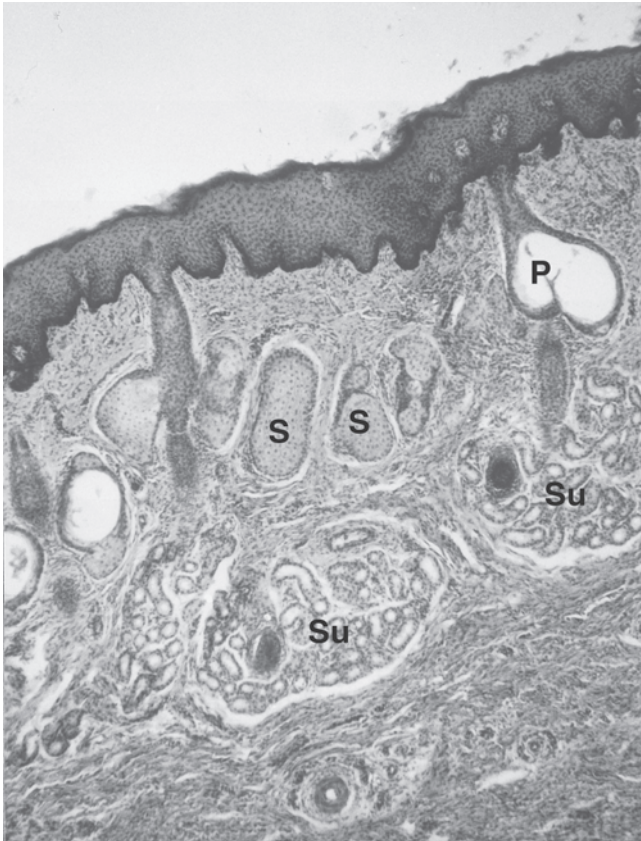


FIGURA 12.30 Pele com folículos pilosos (P) e glândulas sebáceas (S) e sudoríparas (Su) que reveste o corpo peniano (ganhão). Hematoxilina e eosina (x 40).

Sistema reprodutivo da fêmea

JĀNIS PRIEDKALNS
RUDOLF LEISER

Ovário

Córtex

Desenvolvimento folicular

Ovulação

Atresia folicular e células endócrinas intersticiais

Corpo lúteo

Medula

Vasos sanguíneos, linfáticos e nervos

Tuba uterina (oviduto)

Estrutura histológica

Vasos sanguíneos, linfáticos e nervos

Histofisiologia

Útero

Estrutura histológica

Endométrio

Miométrio

Perimétrio

Vasos sanguíneos, linfáticos e nervos

Cérvix

Estrutura histológica

Vagina

Estrutura histológica

Vestíbulo, clitóris e vulva

Ciclo estral

Hormônios do ovário

Fases do ciclo estral

Mudanças cíclicas do endométrio

Vaca

Cadela

Primatas

Mudanças cíclicas do epitélio vaginal

Vaca

Cadela

Sistema reprodutivo das aves – fêmeas

Ovário

Oviduto

Infundíbulo

Magno

Istmo

Útero

Vagina

Cloaca

O sistema reprodutivo da fêmea consiste em ovários e trompas uterinas (ovidutos) bilaterais, um útero geralmente bicornes, cérvix, vagina, vestibulo, vulva e glândulas associadas. O sistema reprodutivo está envolvido com a produção e o transporte de ovos, o transporte de espermatozoides, a fertilização e a acomodação do conceito até o nascimento.

OVÁRIO

O ovário é uma glândula exócrina e endócrina combinada, ou seja, produz tanto ovos (“secreção” exócrina) como hormônios ovarianos, principalmente estrógenos e progesterona (secreção endócrina). A estrutura do ovário normal varia muito depen-

dendo da espécie, da idade e da fase do ciclo sexual. Trata-se de uma estrutura ovoide dividida em um córtex externo e em uma medula interna (Fig. 13.1). Na égua madura, essas áreas sofrem inversão e o tecido cortical permanece na superfície apenas na fossa de ovulação, que é o local onde ocorrem todas as ovulações.

Córtex

O córtex é uma grande zona periférica que contém **folículos** em vários estágios de desenvolvimento e **corpos lúteos** mergulhados em um estroma de tecido conjuntivo frouxo (Fig. 13.1). É revestido por um **epitélio cuboide superficial** baixo. Uma camada espessa de tecido conjuntivo, a **túnica albugínea**, situa-se imediatamente abaixo do epitélio superficial. Essa túnica é interrompida pelo crescimento de folículos ovarianos e por corpos lúteos e pode ficar proeminente durante a exacerbação da atividade ovariana. No ovário de roedores, cadelas e gatas o estroma cortical contém cordões de **células endócrinas intersticiais** poliédricas. No ovário de cadelas, também se destacam **túbulos corticais**; trata-se de canais estreitos revestidos por um epitélio cuboide que, em alguns locais, são contínuos com o epitélio superficial.

Desenvolvimento folicular

O **folículo ovariano** é uma estrutura composta por um ovócito circundado por células epiteliais especializadas; durante o desenvolvimento folicular, as células epiteliais ficam circundadas por células estromais especializadas; uma cavidade preenchida com líquido se desenvolve entre as células epiteliais.

Os **folículos primordiais** (**unilaminares**, **pré-antrais**, **em repouso**) são compostos por um **ovócito primário** circundado por epitélio escamoso simples de **células foliculares** (Figs. 13.1 e 13.2). Esses folículos surgem na vida pré-natal pela proliferação mitótica de **massas de células epiteliais internas** no córtex ovariano. Em algumas espécies (p. ex., cadelas), os folículos primordiais podem surgir também após o nascimento. Acredita-se que as massas de células epiteliais internas surjam depois da interação do estroma cortical, epitélio superficial ovariano ou canais ou cordões de células epitelioides irregulares denominados *rete ovarii*, com **células germinativas primordiais** (CGPs); estas células chegam à crista gonadal a partir da parede do saco vitelino. Durante a proliferação, as massas de células epiteliais internas ficam separadas em aglomerados celulares. A célula central de um desses aglomerados se transforma no **ovogônio**, o qual aumenta, ingressa na prófase da primeira divisão meiótica e então passa a ser denominado **ovócito primário**, com aproximadamente 20 µm de diâmetro na maioria das espécies. Em seguida, os ovócitos primários entram nos estágios de leptóteno, zigóteno, paquíteno e diplóteno e, depois, permanecem no estágio dicróteno. À medida que o ovócito primário se forma, as células circunjacentes formam uma camada simples de células foliculares achatadas que repousam em uma lâmina basal. Juntos, esses componentes formam o folículo primordial, que mede cerca de 40 µm de diâmetro. Os folículos primordiais estão localizados principalmente no córtex externo. Eles estão distribuídos de forma regular em ruminantes e na porca e ocorrem em aglomerados em carnívoros.

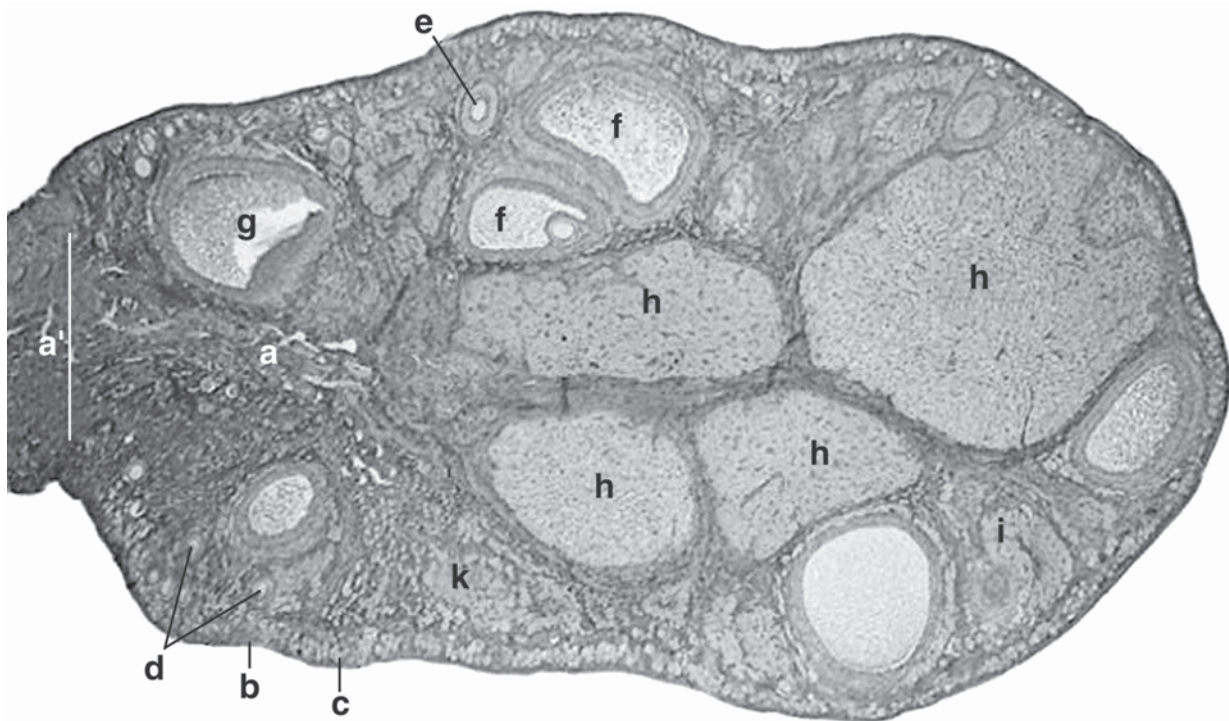


FIGURA 13.1 Ovário de uma gata ilustrando o desenvolvimento e a regressão de folículos e corpos lúteos no córtex ovariano. A medula ovariana contém vasos sanguíneos (a) que inserem o ovário no hilo proveniente do mesovário (a'). Epitélio superficial com a túnica albugínea adjacente (b); camada subtúnica com folículos primordiais (c); folículos primários (d); folículo secundário (e); folículos terciários em um caso que contém um ovócito no interior do *cumulus oophorus* (f); folículo atresico inicial (g); corpos lúteos (h); corpo regressivo (i); células endócrinas intersticiais (k) (× 56).

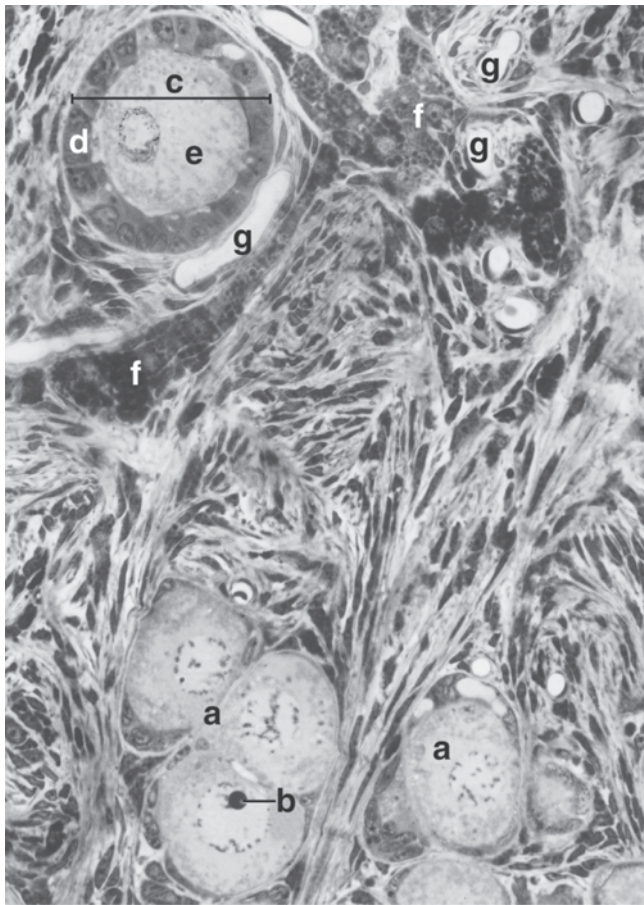


FIGURA 13.2 Ovário de uma gata ilustrando folículos primordiais (a), que consistem em ovócitos primários circundados por epitélio escamoso simples. Núcleo com nucléolo (b). Folículo primário (c) no qual um epitélio cuboide (d) envolve um ovócito primário aumentado (e). Células endócrinas intersticiais que contêm grânulos (f) são observadas nas proximidades dos capilares (g) (x 300).

Os folículos primários (**unilaminares, pré-antrais, em crescimento**) são compostos por um **ovócito primário** circundado por um epitélio cuboide simples de células foliculares (Figs. 13.1 e 13.2). Os ovócitos primários começam a primeira divisão meiótica antes do nascimento, mas o término da prófase não ocorre até a época da ovulação. Assim, os ovócitos primários permanecem na prófase suspensa (estágio dictióteno) até depois da puberdade. Em várias espécies, por ocasião do nascimento podem estar presentes algumas centenas de milhares até um milhão de ovócitos potenciais em um ovário. A maioria deles sofre regressão antes ou depois do nascimento, e apenas algumas centenas ovularão durante uma existência normal. Os processos envolvidos na seleção dos folículos para crescimento a partir de um *pool* de folículos primordiais não proliferativos ainda não foram devidamente esclarecidos.

Os folículos secundários (**multilaminares, pré-antrais, em crescimento**) são compostos por um ovócito primário circundado por um epitélio estratificado de células foliculares poliédricas, denominadas **células da granulosa** (Figs. 13.1 e 13.3). O estrato multilaminar das células da granulosa origina-se das células foliculares proliferativas do folículo primário. Em carnívoros, porcas e ovelhas pode ocorrer desenvolvimento de folícu-

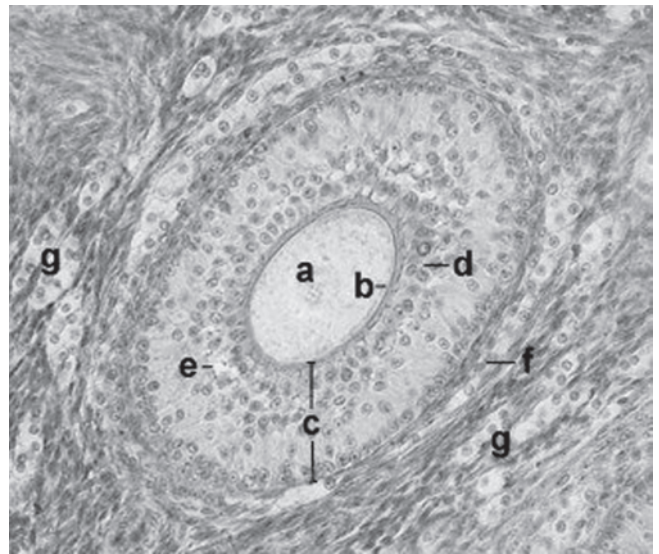


FIGURA 13.3 Ovário de uma gata mostrando um folículo secundário, no qual o ovócito primário (a) está circundado por uma fina (inicialmente) zona pelúcida (b) e um epitélio estratificado de células poliédricas (c), das quais a camada celular interna forma a coroa radiada (d). Corpos de Call-Exner (e) estão presentes em algumas células. As células de tecido conjuntivo que circundam o folículo formarão a teca interna (f). Células endócrinas intersticiais (g) estão localizadas no tecido conjuntivo externo ao folículo (x 175).

los poliovulares. Em vacas, o folículo secundário tardio mede aproximadamente 120 μm de diâmetro e contém um ovócito que mede cerca de 80 μm de diâmetro.

Os folículos secundários são marcados pelo desenvolvimento de uma camada glicoproteica com espessura de 3 a 5 μm , a **zona pelúcida**, em torno da membrana plasmática do ovócito (Fig. 13.3). A zona pelúcida é secretada pelas células da granulosa que circundam imediatamente o ovócito e, em parte, pelo próprio ovócito. Ocorre penetração parcial dessa zona pelas microvilosidades do ovócito. Extensões citoplasmáticas das células da granulosa, situadas em torno do ovócito, penetram na zona pelúcida e estabelecem estreita associação com essas microvilosidades. Como o desenvolvimento folicular continua, pequenas fendas preenchidas por líquido são formadas entre as células da granulosa. Uma camada multilaminar vascularizada de células estromais fusiformes, as quais são chamadas de **células da teca**, começa a se formar em torno da camada de células da granulosa em folículos secundários tardios.

Os folículos terciários (**multilaminares, antrais, em crescimento**), também denominados **folículos vesiculares** ou **folículos de Graaf**, são formados por um **ovócito primário** (ou, imediatamente antes da ovulação, por um **ovócito secundário** na maioria das espécies) circundado por um epitélio estratificado de células da granulosa; estas células são circundadas por uma camada multilaminar de células estromais especializadas conhecidas como **teca**, e uma cavidade preenchida por líquido, o **antro**, forma-se entre as células da granulosa (Figs. 13.1, 13.4 e 13.5). O antro, que caracteriza folículos terciários, é formado quando as pequenas fendas ocupadas por líquido entre as células da granulosa dos folículos secundários coalescem para formar uma grande cavidade solitária que contém *liquor folliculi*. Imediatamente antes da ovulação, folículos terciários tardios recebem o nome de



FIGURA 13.4 Ovário de uma gata mostrando um folículo terciário que contém um antro (a) e um epitélio multicamada, o estrato granuloso (b); um *cumulus oophorus* (c) que circunda o ovócito primário (d) se forma no estrato granuloso. O antro apresenta um *liquor folliculi* floculento. Uma camada de tecido conjuntivo, a teca, que circunda o estrato granuloso pode ser dividida em uma teca interna situada interiormente, com volumosas células claras (e) e uma teca externa situada na parte exterior com fibrócitos escuros (f). As células marginais do corpo lúteo (g) exibem características de células endócrinas intersticiais (h) ($\times 110$).

folículos maduros (Fig. 13.6). Em folículos maduros, dependendo da espécie, o ovócito primário completa a primeira divisão meiótica logo antes ou depois da ovulação originando, assim, um ovócito secundário e o **primeiro corpo polar**.

O ovócito primário em folículos terciários mede 150 a 300 μm de diâmetro dependendo da espécie. Essa estrutura possui um núcleo de localização central com uma esparsa rede de cromatina e um nucléolo proeminente. O complexo de Golgi, inicialmente disperso no citoplasma, fica concentrado nas proximidades da membrana plasmática. Grânulos de lipídios e pigmento lipocromo ocorrem no citoplasma. À medida que o antro vai crescendo em de-

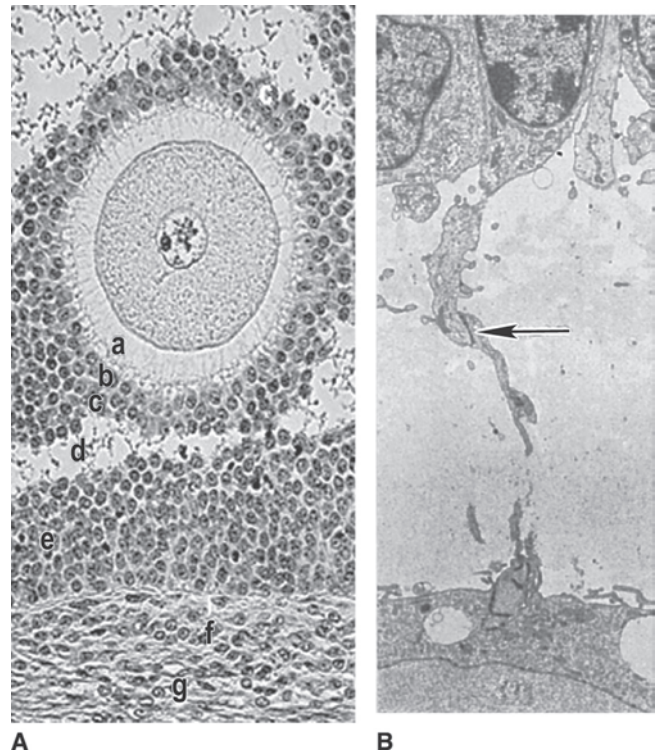


FIGURA 13.5 **A.** Um ovócito bovino circundado por zona pelúcida (a), coroa radiada (b) e células do *cumulus oophorus* (c) está separado do estrato granuloso da parede folicular (e) por uma lacuna (d) que se formou durante o descolamento do ovócito da parede folicular nos primeiros estágios da ovulação. Lâmina basal do estrato granuloso (f); teca interna (g) ($\times 220$). **B.** Micrografia eletrônica do ovário bovino mostrando projeções de uma célula da coroa radiada (na parte superior) e de um ovócito (na parte inferior) que atravessam uma zona pelúcida homogênea e são contatados entre si por junção de hialo (seta) ($\times 9.000$). (Cortesia de P. Hyttel. De Leiser R. *Weibliche Geschlechtsorgane*. In: Mosimann W, Kohler T, eds. *Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie der Haussäugetiere*. Berlin: Verlag Paul Parey, 1990:232.)

corrência do acúmulo do *liquor folliculi*, o ovócito sofre deslocamento excêntrico, em geral em uma parte do folículo mais próxima ao centro do ovário (Fig. 13.1). Então, o ovócito se situa em um acúmulo de células da granulosa, o *cumulus oophorus* (Fig. 13.4). Em grandes folículos terciários, as células da granulosa que circundam imediatamente o ovócito se tornam colunares e demonstram disposição radial; essa estrutura é denominada **coroa radiada** (Fig. 13.5A). Acredita-se que as células da coroa radiada proporcionem sustentação por meio de nutrientes para o ovócito. Em ruminantes, essas células se perdem na época da ovulação; mas em geral persistem até pouco antes da fertilização em outras espécies.

Em folículos terciários, as células da granulosa formam um revestimento folicular parietal, o **estrato granuloso** (Figs. 13.4 e 13.5A). A maioria das células da granulosa é poliédrica, mas a camada basal pode ser colunar. Algumas células da granulosa em folículos secundários e terciários podem conter grandes inclusões positivas para o ácido periódico de Schiff (PAS), os **corpos de Call-Exner**, os quais representam precursores intracelulares do *liquor folliculi* (Fig. 13.3). No grande folículo terciário, as células da granulosa apresentam as estruturas finas características de células secretoras de proteína, notavelmente um grande retículo

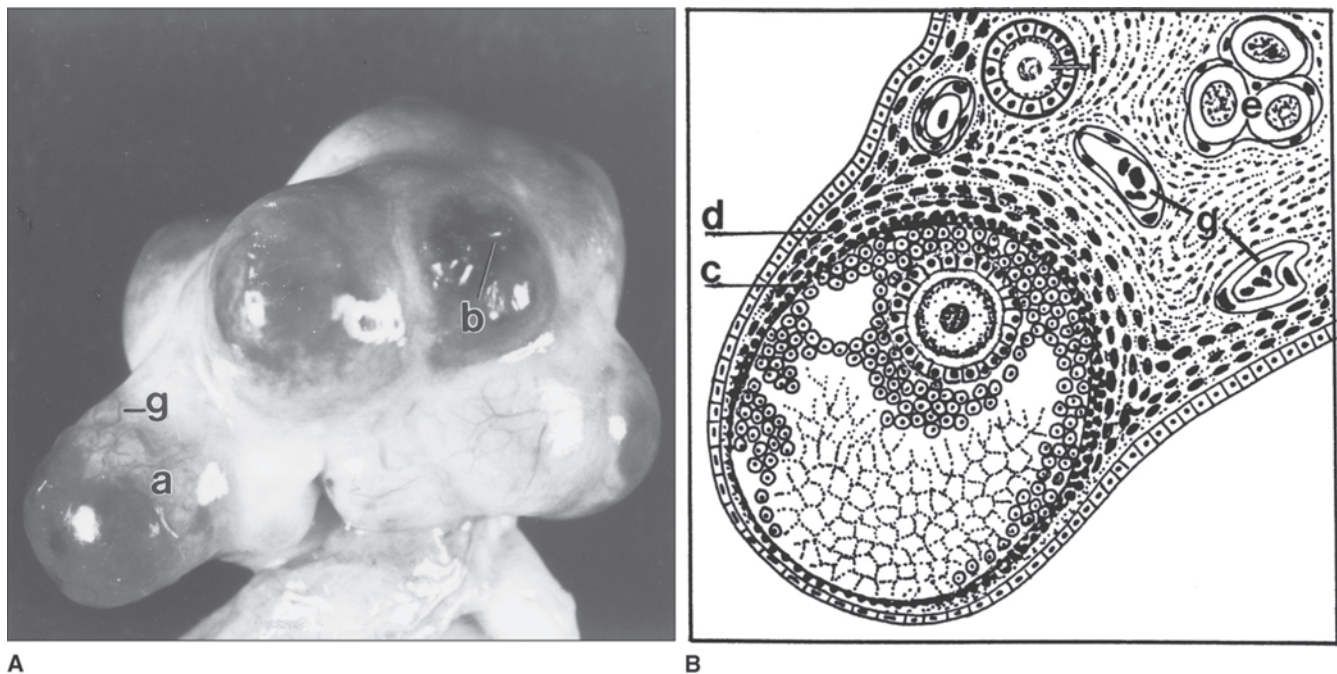


FIGURA 13.6 **A.** Ovário de uma porca com folículos terciários maduros imediatamente antes da ovulação (a) e com um folículo que terminou de ser ovulado, conforme indicado pelo estigma (b). Uma veia subepitelial (g) ($\times 2,7$). **B.** Desenho esquemático do folículo ovariano em **A** (à esquerda) mostrando o ovócito pronto para se livrar do estrato granuloso no lado oposto à parede folicular saliente e adelgada no local de ovulação, o estigma. Observe a teca interna (c), a teca externa (d), os folículos primordiais (e), o folículo primário (f) e os vasos sanguíneos (g).

endoplasmático (RE) granular. Antes da ovulação as células da granulosa do folículo ovariano maduro assumem as características de células secretoras de esteroides, especialmente um RE agranular e mitocôndrias com cristas tubulares.

O estrato granuloso está circundado pela teca, a qual, em folículos terciários, diferencia-se em duas camadas: uma **teca interna** vascular e interior e uma **teca externa** de sustentação e exterior (Fig. 13.6). As células da **teca interna** são fusiformes nos folículos terciários iniciais e localizam-se em uma delicada rede de fibras reticulares. Uma extensa rede de capilares sanguíneos e linfáticos está presente na teca interna, mas sem penetrar no estrato granuloso. Terminações nervosas simpáticas estão presentes em torno dos folículos mais volumosos. Em folículos maduros, muitas das células fusiformes da teca interna adjacentes ao estrato granuloso aumentam de tamanho e passam a ter um aspecto poliédrico e epitelióide. Os núcleos das células epitelioides apresentam um padrão mais claro de cromatina e nucléolos mais distintos do que os das células fusiformes. Organelas citoplasmáticas nas células epitelioides tornam-se típicas das células secretoras de esteroides: estão presentes mitocôndrias com cristas tubulares, RE tubular agranular e inclusões lipídicas. As células epitelioides são abundantes em folículos maduros durante o proestro e o estro e durante sua regressão precoce.

A **teca externa** consiste em uma delgada camada de tecido conjuntivo frouxo com fibrócitos dispostos concentricamente em torno da teca interna. Vasos sanguíneos da teca externa fornecem capilares para a teca interna.

Um ou mais **folículos maduros** alcançam desenvolvimento máximo próximo à época da ovulação. O **ovócito primário** (que contém um número diploide de cromossomos) presente nesses folículos completa a primeira divisão meiótica para se transformar

em um **ovócito secundário** (que possui um número haploide de cromossomos). Durante a primeira divisão meiótica, pares de cromossomos são estabelecidos e há uma mistura de material genético parental. A separação dos pares e a produção do ovócito secundário e do primeiro corpo polar (o qual também contém um número haploide de cromossomos, mas com pouco citoplasma) têm prosseguimento enquanto se completa a divisão. Em animais domésticos, a primeira divisão meiótica se completa logo antes da ovulação, exceto na cadela e na égua, nas quais se completa logo após a ovulação (i. e., um ovócito primário é ovulado na cadela e na égua). A **segunda divisão meiótica** inicia-se imediatamente após a primeira divisão meiótica ocorrer por completo, mas é interrompida na metáfase e não se completa a menos que aconteça a fertilização. Nesse processo, a segunda divisão meiótica se completa, o ovócito secundário se transforma em um **ovo** e um **segundo corpo polar** (também com pouco citoplasma) é expelido. O ovo se transforma em um **zigoto** quando os cromossomos do macho e da fêmea se juntam, estabelecendo um número diploide de cromossomos.

Ovulação

O folículo, quando está completamente desenvolvido, salienta-se da superfície do ovário. Uma rede abundante de vasos sanguíneos e linfáticos circunda o folículo, ocorrendo aumento na taxa de secreção de um ralo *liquor folliculi*. O aumento na taxa de secreção é facilitado por aumentos na pressão nos capilares sanguíneos foliculares e na permeabilidade dos vasos durante o proestro e o estro. O maior acúmulo do *liquor folliculi* torna os folículos tumefatos, mas a pressão intrafolicular não aumenta de forma significativa. Ocorrem pequenas hemorragias na parede folicular. A parede folicular se torna adelgada e transparente no fu-

turo local da ruptura folicular, o **estigma**. Os folículos ovulatórios maduros atingem um diâmetro de 15 a 20 mm em vacas; de 50 a 70 mm em éguas; aproximadamente 10 mm em ovelhas, cabras e porcas (Fig. 13.6A); e cerca de 2 mm em cadelas e gatas.

As mudanças na parede do folículo precedentes à ruptura são causadas pela liberação de collagenases. O hormônio luteinizante (HL) estimula a produção de prostaglandinas (PG) F_2 e E_2 . Acredita-se que PGF_2 libere collagenases pelas células foliculares, causando a digestão da parede folicular e sua distensão no estigma. O processo de digestão também libera proteínas que provocam uma resposta inflamatória, com infiltração de leucócitos e liberação de histamina. Todos esses processos degradam o tecido conjuntivo da parede folicular e a substância fundamental do *cumulus oophorus*, de modo que o folículo termina se rompendo no estigma e o ovócito é liberado. O ovócito, em geral circundado pela coroa radiada, escapa para a cavidade peritonial, da qual é arrastado diretamente para o infundíbulo da trompa uterina. Em raras ocasiões, um ovócito pode não ingressar na trompa uterina e, se fertilizado, pode estabelecer uma prenhez ectópica. Na maioria das espécies, as células da coroa radiada se dispersam na trompa uterina na presença de espermatozoides; os quais já são perdidos na época da ovulação em ruminantes. Em geral, o ovócito permanece fertilizável por menos de 1 dia; quando não fertilizado, degenera e é reabsorvido. Em sua maioria os animais domésticos ovulam espontaneamente, mas a ovulação em gatas é induzida por um estímulo copulatório.

Atresia folicular e células endócrinas intersticiais

Quase todos os folículos regredem em algum momento durante seu desenvolvimento, e apenas um pequeno percentual de todos os ovócitos potenciais é ovulado a partir do ovário. Essa regressão é denominada **atresia**; um número muito maior de folículos se torna atrésico e jamais alcançará a maturidade. A picnose e a cromatólise nucleares são sinais conspícuos de atresia nas células da parede folicular. Durante a atresia, a lâmina basal da camada granulosa pode se dobrar, espessar e hialinizar; então, passa a ser denominada **membrana vítrea** (Fig. 13.7A). Finalmente, os folículos atrésicos são reabsorvidos, exceto que, após a atresia dos folículos grandes, poderão restar pequenas cicatrizes de tecido fibroso.

Em vacas, durante a atresia de folículos primários e secundários, é comum o ovócito degenerar antes da parede folicular, enquanto nos folículos terciários ocorre o inverso. As mudanças atrésicas nos folículos terciários de bovinos podem resultar na formação de dois tipos morfológicos diferentes de folículos atrésicos: obliterativo e cístico. Na **atresia obliterativa**, as camadas das células da granulosa e da teca se pregueiam, hipertrofiavam e se estendem para dentro a fim de ocuparem o antro. Na **atresia cística**, tanto as camadas das células da granulosa como a teca podem atrofiar, ou pode ocorrer atrofia apenas da granulosa e a camada tecal pode luteinizar, tornar-se fibrótica ou hialinizar em torno do antro (Fig. 13.7B). Em folículos atrésicos císticos, as células da teca interna que contêm receptores de LH podem continuar a sintetizar andrógenos depois da regressão das células da granulosa, as quais convertem andrógenos em estrógenos.

Nos ovários de cadela, gata e roedoras as **células endócrinas intersticiais** se destacam; essas células originam-se principalmente

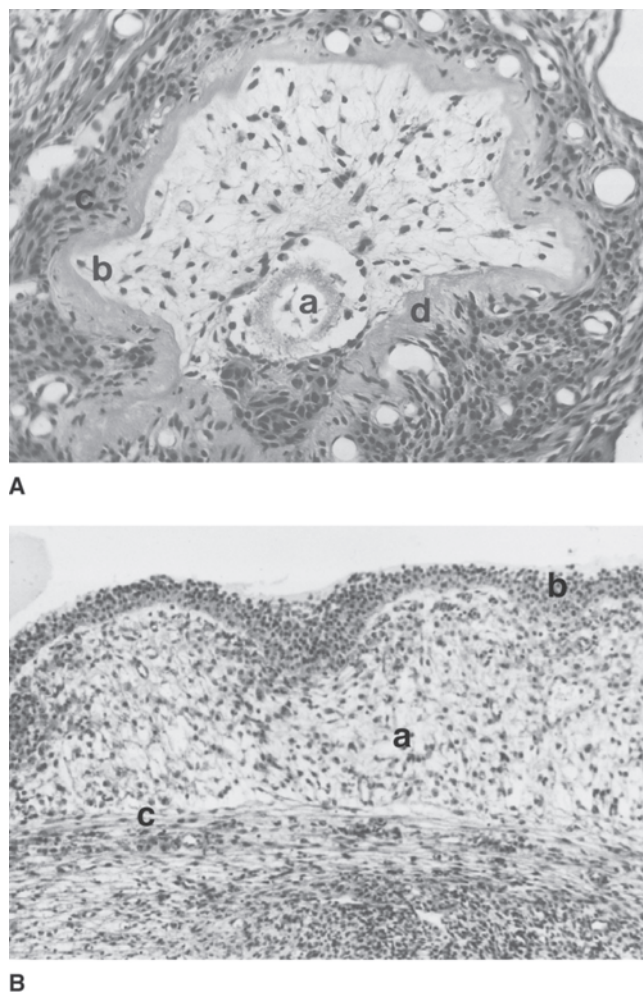


FIGURA 13.7 **A.** Folículo terciário atrésico (cadela madura). O ovócito (a) e a camada granulosa (b) degeneraram, e a camada da teca (c) tornou-se fibrosa. “Membrana vítrea” (d) ($\times 170$). (Com permissão de Adam WS, Calhoun ML, Smith EM, et al. *Microscopic Anatomy of the Dog: A Photographic Atlas*. Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1970.) **B.** Atresia de um grande folículo ovariano terciário (vaca). Extensa hialinização da teca interna (a) e perda ou picnose das células da granulosa (b). Teca externa (c) ($\times 100$). (De Priedkalns J. *Effect of melengestrol acetate on the bovine ovary*. *Z Zellforsch* 1971;122:85.)

das células epitelioides da teca interna de folículos antrais atrésicos ou de células da granulosa hipertrofiadas de folículos pré-antrais atrésicos (Fig. 13.8). Comumente essas células estão ausentes dos ovários de outros animais domésticos adultos. As células endócrinas intersticiais são poliédricas e epitelioides e contêm gotículas de lipídios. Em espécies como coelhas e éguas, essas células demonstram grande quantidade de organelas sintetizadoras de esteroides.

Corpo lúteo

No período da ovulação, ocorre ruptura, colapso e encarquilhamento do folículo à medida que a pressão do líquido é reduzida. Há um extenso pregueamento da parede folicular. O folículo rompido é conhecido como **corpo hemorrágico**, por causa do sangue que pode encher o antro. Após a ruptura do folículo, o sangramento em éguas, vacas e porcas é maior do que em carnívoros e pequenos ruminantes. Imediatamente antes da ovulação, algumas células do estrato granuloso apresentam sinais de

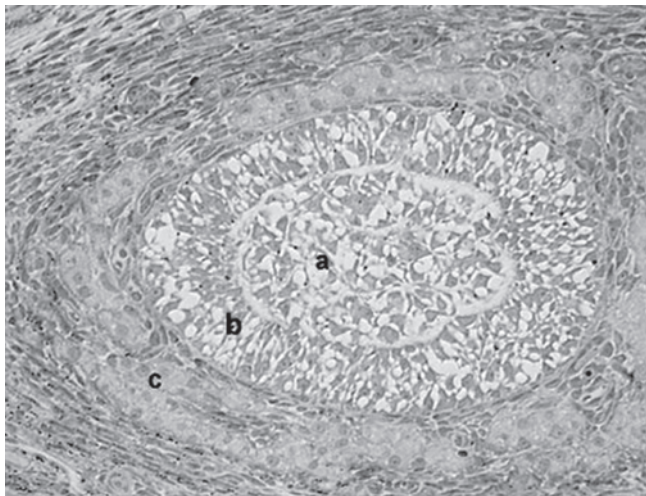


FIGURA 13.8 Folículo terciário atrésico (gata). O antigo antro (a) e o estrato granuloso (b) tornaram-se fibrosos, e a teca (c) foi substituída por células endócrinas intersticiais epitelioides ($\times 230$).

picnose. Depois da ovulação, o estrato granuloso se torna vascularizado por uma grande rede de capilares originária dos vasos sanguíneos na teca interna. As células da granulosa aumentam, luteinizam e contribuem para a população de **grandes células lúteas (luteína)** do corpo lúteo. De forma simultânea, o pregueamento da parede folicular resulta na incorporação da teca interna ao corpo lúteo e, na maioria das espécies, as células da teca interna contribuem a princípio para a população de **pequenas células lúteas (luteína)** do corpo lúteo.

Luteinização é o processo pelo qual as células da granulosa e as células da teca se transformam em células lúteas. Ambos os tipos celulares sofrem hipertrofia e hiperplasia nesse processo. Um pigmento amarelo, luteína, surge nas células lúteas em vacas, éguas e carnívoros; está ausente em ovelhas, cabras e porcas. Foi observado um pigmento negro nas células lúteas de éguas. Em vacas, a mitose pós-ovulatória se prolonga por cerca de 40 horas nas células lúteas da granulosa e em torno de 80 horas nas células lúteas da teca. O aumento no tamanho do corpo lúteo após o período de atividade mitótica é resultante principalmente da hipertrofia das grandes células lúteas. As pequenas células lúteas representam uma parte menor do corpo lúteo, ocupando em particular áreas trabeculares e periféricas.

As grandes células lúteas são poligonais, medem aproximadamente $40\ \mu\text{m}$ de diâmetro e possuem grande núcleo vesicular esférico. Essas células possuem numerosas inclusões lipídicas metabólicas (Fig. 13.9). Durante o metaestro e o diestro, as células contêm organelas características de células sintetizadoras de esteroides, como mitocôndrias com cristas tubulares e RE agranular tubular abundante (Fig. 13.9C). As pequenas células lúteas apresentam maior quantidade de lipídios, porém menor número de tipos de organelas sintetizadoras de esteroides em comparação com as grandes células lúteas (Fig. 13.9A e B). Os dois tipos de células lúteas terminam se mesclando no corpo lúteo, dificultando assim a diferenciação. Essas duas células produzem progesterona. A expressão dos receptores de progesterona e a atividade associada do ácido ribonucleico mensageiro (RNAm) ficam evidentes nas células lúteas, especialmente durante o metaestro e o diestro e na

prenhez, sugerindo que certos mecanismos autorreguladores lúteos desempenham algum papel na produção de progesterona. Em vacas, o corpo lúteo está desenvolvido por completo e vascularizado 9 dias após a ovulação, mas continua a crescer até o 12º dia, quando alcança um diâmetro de cerca de $25\ \mu\text{m}$.

O primeiro sinal de regressão lútea é observado no final do diestro e envolve a condensação do pigmento luteína, o qual fica então evidenciado pela cor avermelhada, seguido de fibrose e reabsorção da maior parte do corpo lúteo. Em vacas, esses sinais são vistos pela primeira vez 15 dias depois da ovulação; um encolhimento ainda maior do corpo lúteo ocorre rapidamente após o 18º dia, e a regressão se completa por volta de 1 a 2 dias depois do estro (i. e., cio). Grandes gotículas de lipídios e inclusões cristaloides são típicas das células lúteas em regressão (Figs. 13.10 e 13.11). Os tecidos conjuntivos vasculares do corpo lúteo se tornam conspícuos durante a regressão, e as células musculares nas paredes das artérias lúteas são transformadas por hipertrofia celular e esclerose. A cicatriz de tecido conjuntivo que permanece após a regressão lútea é denominada **corpus albicans**. Em ovários mais idosos, é possível observar muitas dessas cicatrizes.

Medula

A medula é a área interna do ovário que contém nervos, muitos vasos sanguíneos grandes e enovelados e vasos linfáticos (Fig. 13.1). A medula consiste em tecido conjuntivo frouxo e filamentos de músculo liso contínuos com aqueles filamentos do mesovário. Os *retia ovarii*, que são cordões celulares sólidos ou redes de canais irregulares revestidos por epitélio cuboide, localizam-se na medula. Esses cordões são proeminentes em carnívoros e ruminantes. Foi dito que as células da *rete* podem se diferenciar em células foliculares quando em justaposição com um ovócito.

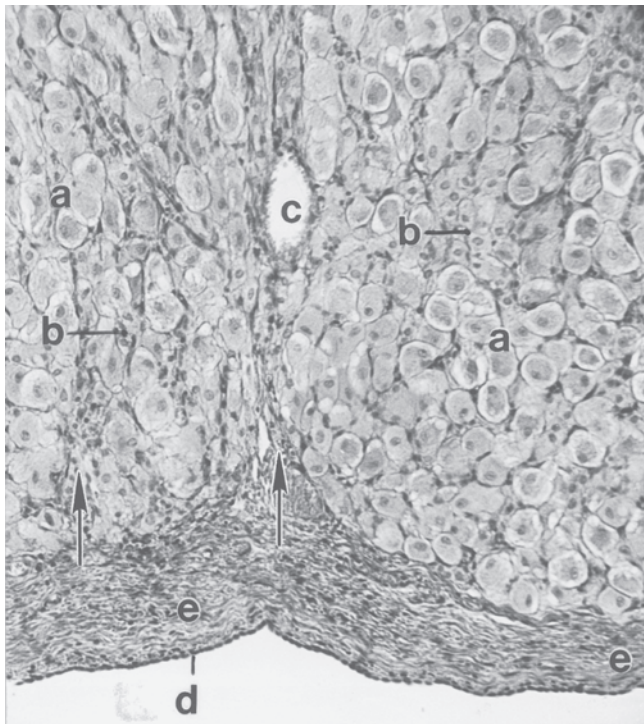
Vasos sanguíneos, linfáticos e nervos

As artérias ingressam no ovário no hilo. Na medula, formam plexos e emitem ramos até as tecas foliculares, corpos lúteos e estroma. Em torno dos folículos maiores, ramos arteriais formam uma grinalda de capilares. Durante a regressão cíclica dos corpos lúteos e folículos, ocorrem hipertrofia e esclerose musculares nas paredes das artérias que irrigam essas estruturas. O retorno venoso ocorre paralelamente à irrigação arterial. Capilares linfáticos acompanham os vasos sanguíneos nas tecas foliculares e no corpo lúteo.

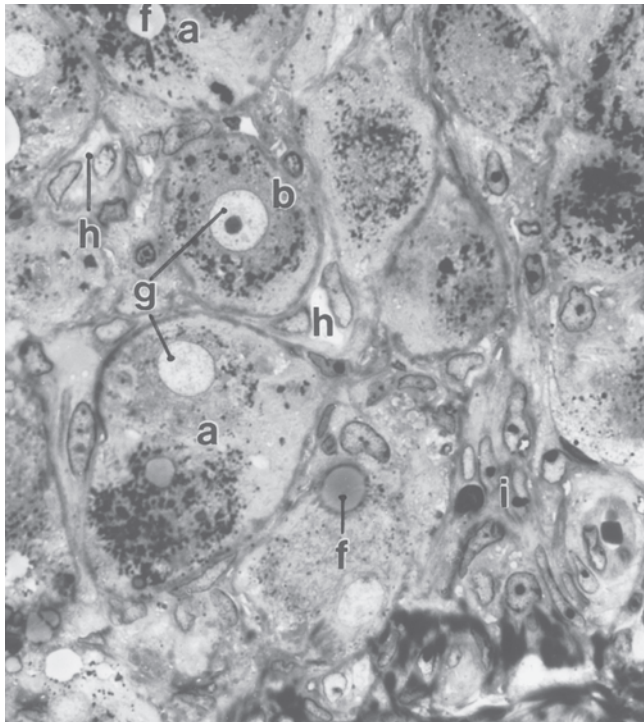
Os nervos que innervam o ovário em geral não são mielinizados. Eles são de natureza vasomotora, mas contêm algumas fibras sensitivas. Os nervos acompanham os vasos sanguíneos e terminam nas paredes vasculares e em torno dos folículos, nos corpos lúteos e na túnica albugínea. São derivados principalmente do sistema nervoso simpático através dos plexos renal e aórtico, contudo foi proposta também a existência de uma inervação vagal do ovário.

TUBA UTERINA (OVIDUTO)

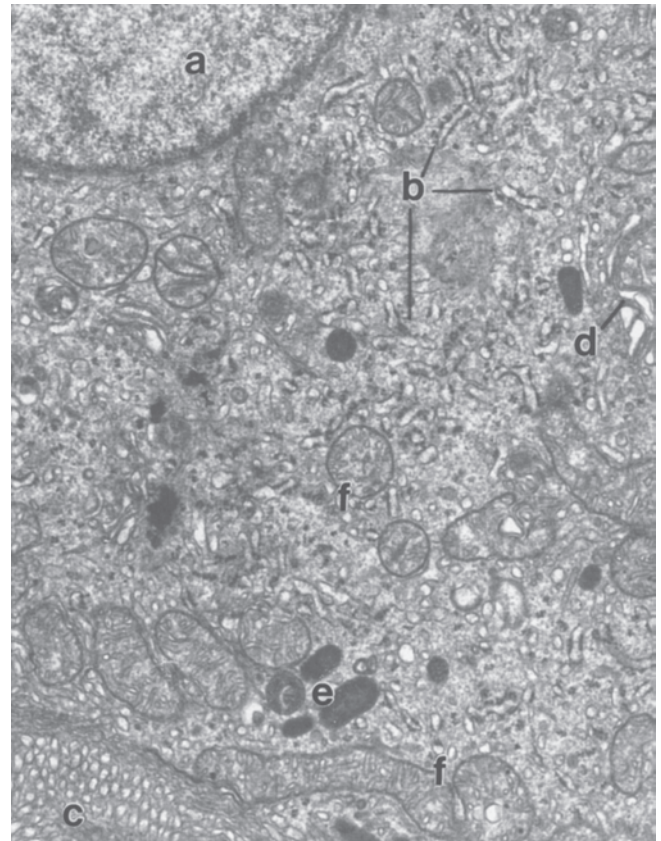
As tubas uterinas são estruturas tortuosas bilaterais que se estendem desde a região do ovário até os cornos uterinos e transportam ovos, espermatozoides e zigotos. É possível distinguir três segmentos da tuba uterina: (a) **infundíbulo**, uma parte em forma de grande funil (Fig. 13.12); (b) **ampola**, uma seção de pa-



A



B



C

FIGURA 13.9 **A.** Parte de um corpo lúteo maduro (porca). O corpo lúteo consiste em grandes células lúteas (a) mescladas com grupos de pequenas células lúteas (b). O corpo lúteo é irrigado por vasos sanguíneos (c) que provêm da periferia pelas trabéculas (setas). Epitélio superficial ovariano (d); túnica albugínea adjacente (e) ($\times 120$). **B.** Segmento ampliado de **A** mostrando células lúteas grandes (a) e pequenas (b) que contêm inclusões granulares finas e gotículas de lipídios (f). Núcleos (g); capilares (h); filamento de tecido conjuntivo (i) ($\times 830$). **C.** Grande célula lútea de um corpo lúteo do mesmo ovário da porca em **A** e **B**. Núcleo (a); retículo endoplasmático granular (b); retículo endoplasmático tubular e liso (c); complexo de Golgi (d); grânulos secretórios (e); mitocôndrias com cristas tubulares (f) ($\times 15.700$).

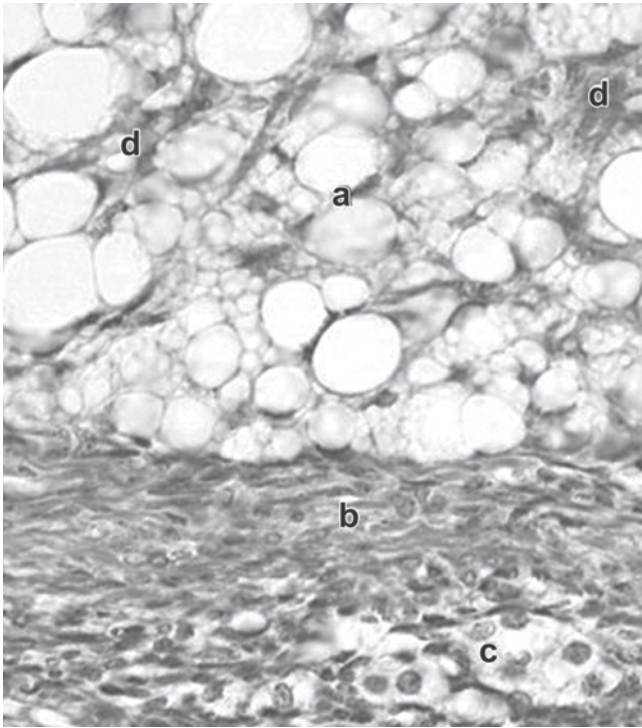


FIGURA 13.10 Corpo lúteo (gata) em regressão (corpo regressivo) (a) com tecido conjuntivo adjacente de origem tecal (b) e células endócrinas intersticiais ovarianas (c). Gotículas de lipídios de tamanho variável são típicas de células lúteas em processo de regressão. Tecido conjuntivo no corpo regressivo (d) ($\times 420$).

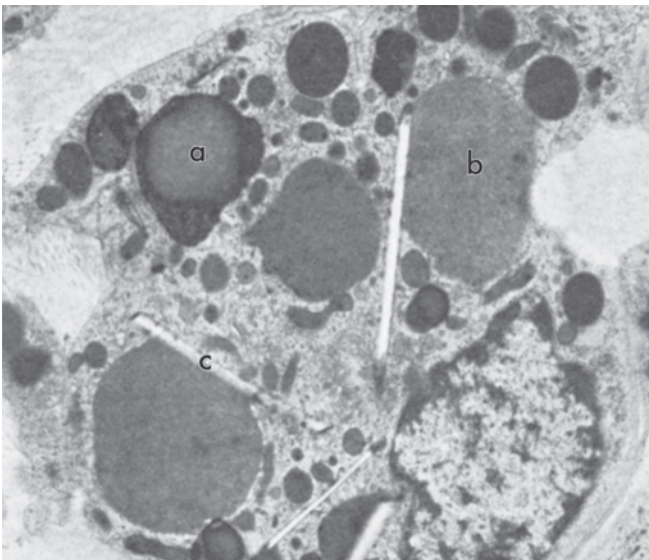
redes delgadas que se estende caudalmente a partir do infundíbulo (Fig. 13.13A); e (c) **istmo**, um segmento muscular estreito que faz a união com o útero (Fig. 13.13B).

Estrutura histológica

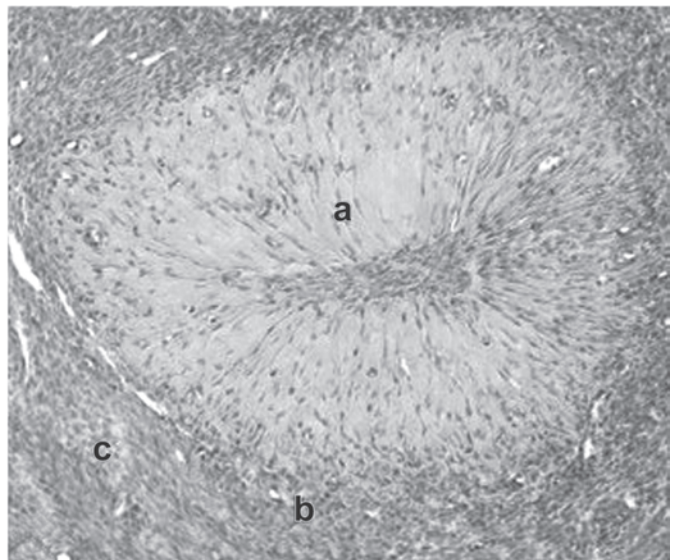
O epitélio é do tipo colunar simples ou colunar pseudoestratificado, que contém cílios com motilidade na maioria das células (Fig. 13.12). Os dois tipos celulares (ciliadas e não ciliadas) possuem microvilosidades. Os sinais morfológicos de atividade secretória ficam evidentes apenas nas células não ciliadas. Durante a fase lútea, as células secretórias se tornam mais altas do que as ciliadas. Sua secreção proporciona os nutrientes necessários ao ovo e ao zigoto.

A mucosa é contínua com a submucosa no trato reprodutivo da fêmea, pois a delgada lâmina muscular (que separa essas túnicas em outras estruturas tubulares) está ausente. Na trompa uterina, a própria-submucosa consiste em tecido conjuntivo frouxo com muitos plasmócitos, mastócitos e eosinófilos. A túnica mucosa-submucosa da ampola é muito pregueada, especialmente em porcas e éguas. Em vacas, cerca de 40 pregas longitudinais primárias estão presentes na ampola, cada qual com pregas secundárias e terciárias (Fig. 13.13A). No istmo, com a distância cada vez maior da ampola, ocorre desaparecimento gradual das pregas secundárias e terciárias, e na junção istmo-uterina, onde o istmo mergulha na parede uterina, estão presentes apenas quatro a oito pregas primárias e nenhuma prega secundária ou terciária.

A túnica muscular é composta principalmente por feixes de músculo liso circular, mas também ocorrem feixes longitudinais



A



B

FIGURA 13.11 **A.** Micrografia eletrônica de uma célula lútea que sofreu regressão, ovário (vacca). Observe as grandes gotículas de lipídios remanescentes (a) que são características, corpos granulares (b) e inclusões cristaloides (c) ($\times 8.725$). (De Friedkalns J, Weber AF. *Ultrastructural studies of the bovine Graafian follicle and corpus luteum*, Z Zellforsch 1968;91:554.) **B.** Corpo lúteo (vacca) em regressão (corpo regressivo) (a) com tecido conjuntivo adjacente de origem tecal (b) e células endócrinas intersticiais (c) ($\times 100$).

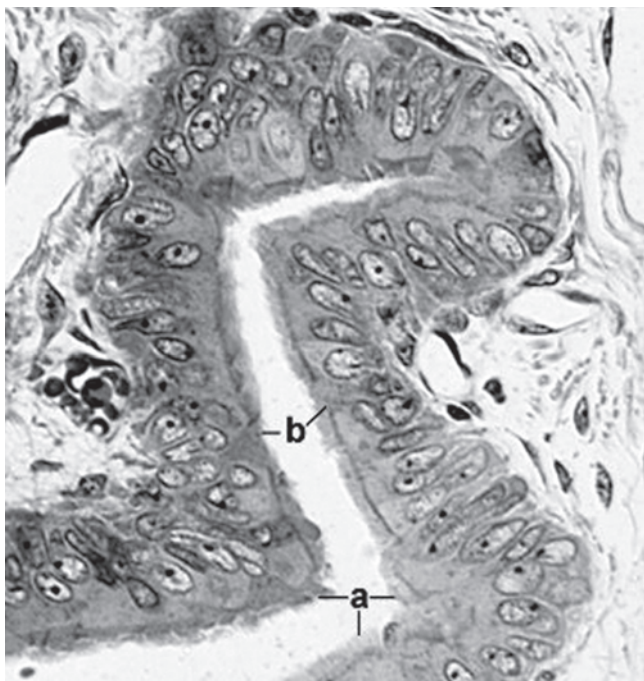


FIGURA 13.12 Epitélio colunar do infundíbulo da trompa uterina (gata) no cio. Células ciliadas (a) são mais numerosas do que as não ciliadas intensamente coradas (b) ($\times 470$).

e oblíquos isolados. A camada muscular emite fitas radiais para a mucosa-submucosa. No infundíbulo e na ampola, a túnica muscular é delgada (Fig. 13.13A). No istmo, a camada muscular interna é proeminente e se funde com o músculo circular uterino (Fig. 13.13B).

Uma túnica serosa que contém muitos vasos sanguíneos e nervos está presente.

Vasos sanguíneos, linfáticos e nervos

Os vasos sanguíneos formam plexos vasculares subepiteliais e proliferam durante a prenhez. Os vasos linfáticos apresentam redes capilares nas camadas mucosa e serosa e drenam para dentro os linfonodos lombares.

Há tanto fibras nervosas mielinizadas como não mielinizadas com muitos ramos subepiteliais. Essas fibras são derivadas principalmente do sistema nervoso simpático.

Histofisiologia

O infundíbulo retém ovócitos extrudados do ovário. Essa estrutura está encerrada na bolsa ovariana ou, em espécies sem bolsa ovariana definida (p. ex., égua), fica parcialmente aplicada em torno do ovário durante o cio. O infundíbulo possui projeções digitiformes denominadas **fímbrias**. No período da ovulação na maioria das espécies, os vasos sanguíneos nas fímbrias ficam ingurgitados. As fímbrias túrgidas se movimentam sobre a superfície do ovário, em decorrência de contrações rítmicas da musculatura lisa. Ao mesmo tempo, cílios das células epiteliais infundibulares, com batimentos direcionados em particular na direção do útero, transportam o ovócito para o interior da ampola.

A ampola caudal é o local da fertilização. Na ampola, a atividade ciliar é a principal força na propulsão do ovócito ou zigoto na direção do istmo, mas em algumas espécies também há envolvimento de contratilidade muscular. No istmo, a contratilidade muscular é a principal força propulsora do zigoto na direção do útero, e em algumas espécies há envolvimento da atividade ciliar. O sentido de direção das contrações do istmo varia dependendo da fase do ciclo estral. Na fase folicular, as contrações antiperistálticas do istmo tendem a movimentar o conteúdo luminal na direção da ampola, ao passo que na fase lútea, as contrações segmentares impulsionam gradualmente o zigoto na direção do útero. Os zigotos precisam de 4 a 5 dias para atravessar o istmo. Esse lapso de tempo não depende do comprimento do istmo ou do tempo de prenhez nas várias espécies.

O trânsito de espermatozoides até a ampola é contado pelas contrações musculares das paredes uterina e tubária. Partículas inertes e espermatozoides sem motilidade podem ascender pela trompa uterina com a mesma velocidade que aqueles com mobilidade, o que sugere que a ascensão dos espermatozoides não resulta fundamentalmente de sua motilidade inata. Em vacas, eles podem chegar à ampola dentro de 5 minutos após o cruzamento. A ascensão nessa velocidade é demasiado rápida para ser explicada apenas pela motilidade dos espermatozoides e/ou pelo movimento ciliar das células tubárias.

Embora os espermatozoides tenham se desenvolvido no trato reprodutivo do macho, em animais domésticos sua capacidade de fertilização é obtida apenas depois da **capacitação** na trompa uterina.

ÚTERO

O útero é o local de fixação do conceito. Esse órgão passa por uma série definida de mudanças durante o ciclo estral e a prenhez. Na maioria das espécies, é composto por cornos bilaterais (*cornua*) conectados às trompas uterinas, um corpo (*corpus*) não pareado e um colo (cérvis) que se une à vagina. A cérvis será considerada separadamente neste capítulo. Em primatas, o útero inteiro é um único tubo denominado útero simples.

Estrutura histológica

A parede uterina constitui-se de três camadas (Figs. 13.14 e 13.15): (a) mucosa-submucosa ou **endométrio**, (b) muscular ou **miométrio** e (c) serosa ou **perimétrio**. O perimétrio, a camada longitudinal do miométrio e a camada vascular do miométrio são todas estruturas contínuas com as correspondentes no ligamento largo do útero (Fig. 13.14A).

Endométrio

O endométrio compõe-se de duas zonas que diferem tanto em estrutura como em função. A camada superficial, denominada **zona funcional**, sofre degeneração parcial ou completa depois da prenhez ou após o cio. Uma camada delgada profunda, a **zona basal**, persiste após esses eventos, e a zona funcional é restaurada a partir dessa camada.

O epitélio superficial da zona funcional é do tipo colunar simples na égua, na cadela e na gata. E é colunar pseudoestratificado

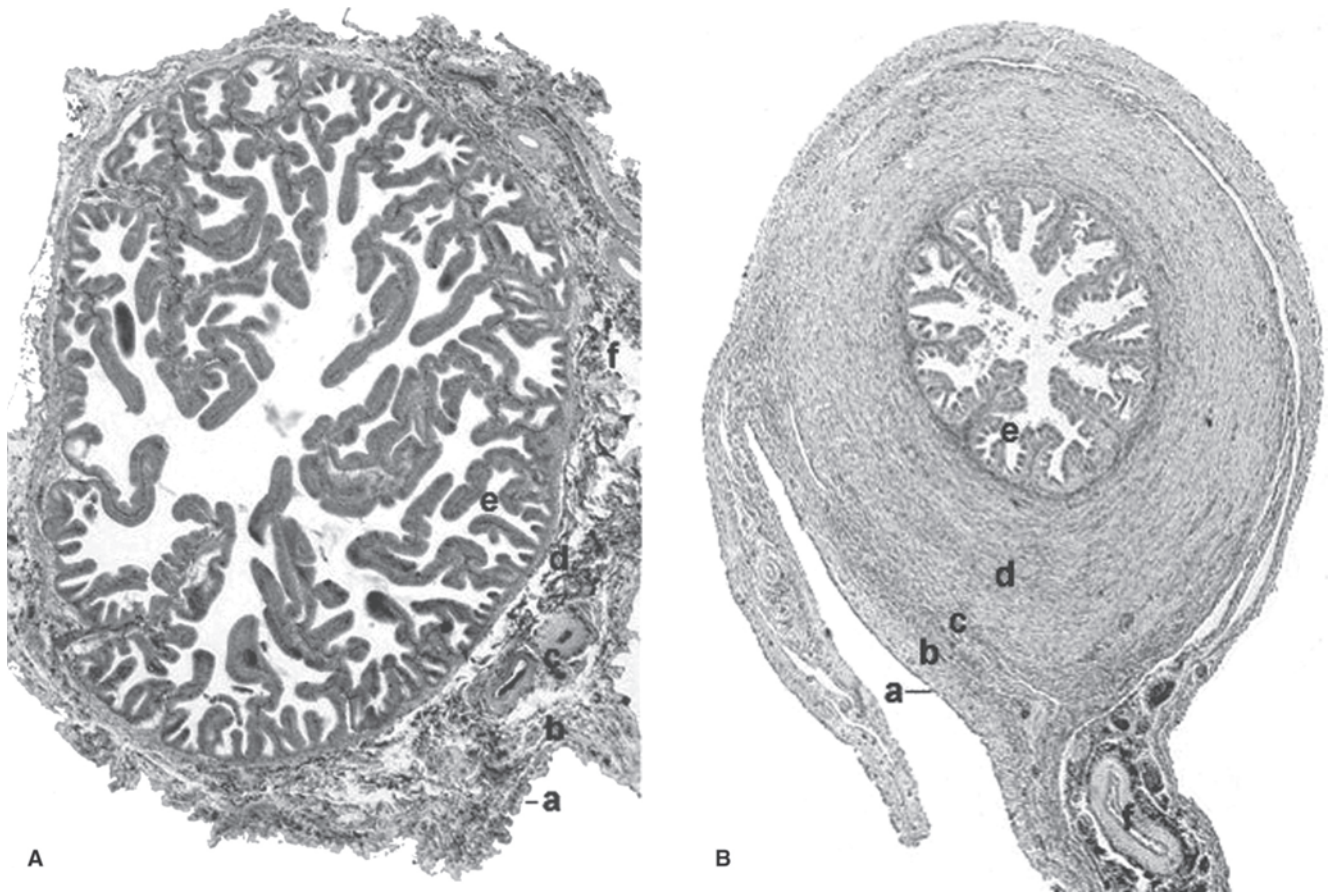


FIGURA 13.13 Secções transversais da ampola (**A**) e do istmo (**B**) da tuba uterina (vaca). Túnica serosa (a); camada muscular longitudinal (b); estrato vascular (c); camada muscular circular (d); pregas mucosas-submucosas (e); mesossalpinge com vasos sanguíneos (f) ($\times 25$).

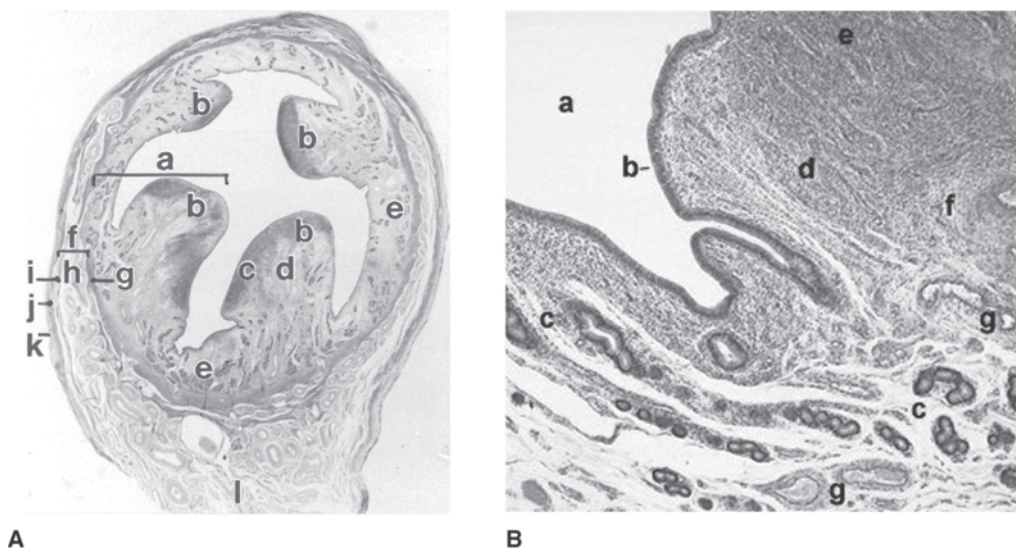


FIGURA 13.14 A. Secção transversal do corno uterino (vaca). O endométrio (a) forma quatro carúnculas (b) com um estrato celular distinto (escuro) (c) e um estrato reticular (claro) (d). Estão presentes glândulas (e) entre as carúnculas. O miométrio (f) consiste em uma camada muscular interna (g), um estrato vascular (h) e uma camada muscular externa (i). Perimétrio ou serosa (j); mesotélio (k); mesométrio (l) ($\times 6$). (De Leiser R. *Weibliche Geschlechtsorgane* In: Mosimann W, Kohler T, eds. *Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie der Haussäugetiere*. Berlin: Verlag Paul Parey, 1990:232.) **B.** Endométrio, vaca, 10 dias pós-cio. Lúmen uterino (a): epitélio colunar pseudoestratificado (b); glândulas uterinas tubulares (c); carúncula (d) com um estrato celular (e) e um estrato reticular (f); vasos sanguíneos (g) ($\times 44$).

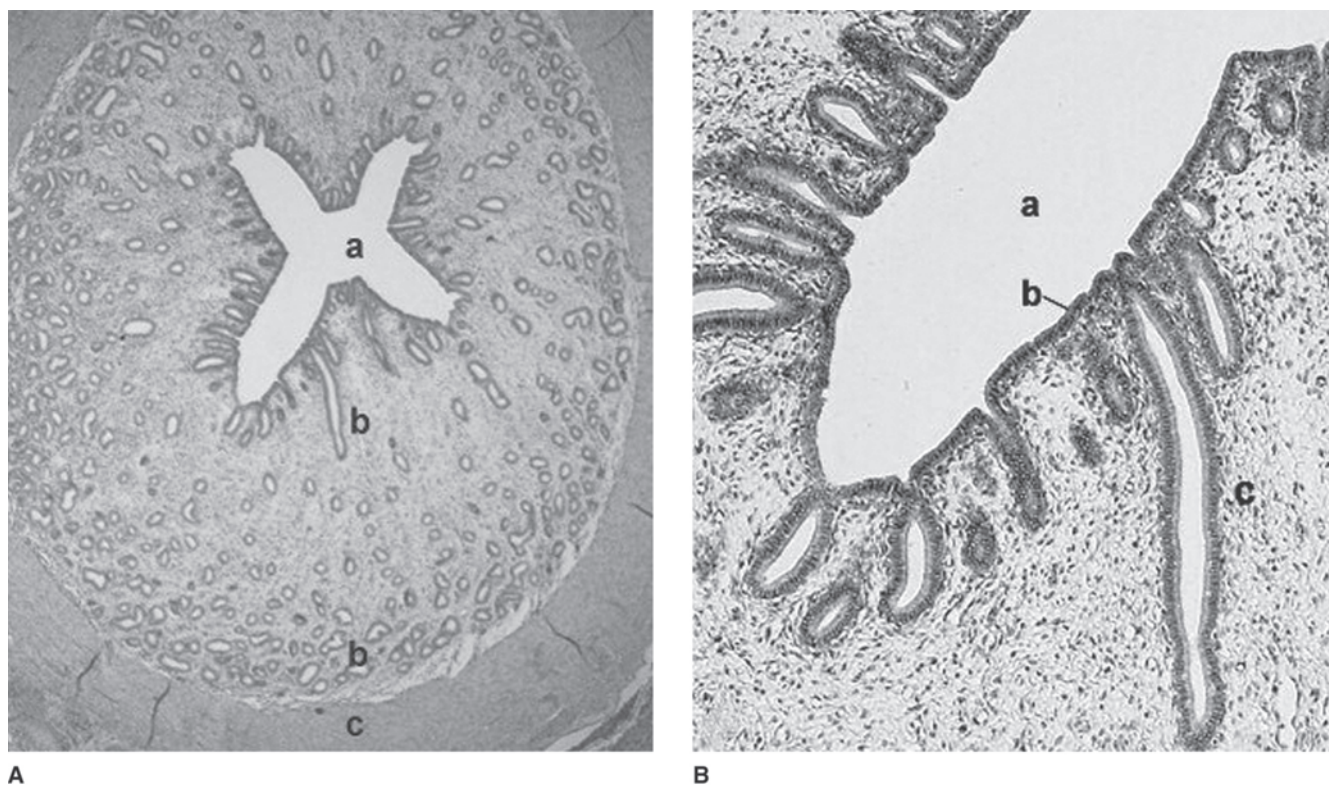


FIGURA 13.15 Seções através do corno uterino (cadela) no cio. **A.** Lúmen uterino (a); glândulas uterinas (b); camada muscular circular (c) ($\times 22$). **B.** Ampliação de **A** com lúmen uterino (a), epitélio endometrial (b) e glândulas tubulares (c) ($\times 90$).

e/ou colunar simples em porcas e ruminantes. Em áreas isoladas, o epitélio pode ser do tipo cuboide simples. A altura e a estrutura das células epiteliais estão ligadas à secreção dos hormônios ovarianos ao longo do ciclo. A parte superficial subepitelial da zona funcional consiste em um tecido conjuntivo frouxo ricamente vascularizado com muitos fibrócitos, macrófagos e mastócitos. Também estão presentes neutrófilos, eosinófilos, linfócitos e plasmócitos; em ovelhas, há melanóforos. A parte profunda da zona funcional compõe-se de um tecido conjuntivo frouxo que é menos celular do que o da parte superficial. Em ruminantes, durante o estro, há grandes espaços teciduais irregulares repletos de líquido na zona funcional; esses espaços são conhecidos como **edema endometrial**.

Glândulas tubulares ramificadas enoveladas simples estão presentes por todo o endométrio na maioria das espécies (Fig. 13.15). Não há glândulas nas carúnculas de ruminantes (Fig. 13.14). O epitélio glandular colunar simples é composto por células ciliadas secretórias e não secretórias (Fig. 13.16). A elevação dos níveis de estrogênio estimula o crescimento e a ramificação das glândulas, mas o enovelamento e uma secreção copiosa das glândulas geralmente não ocorrem até que haja estimulação pela progesterona. A ramificação e o enovelamento das glândulas são consideráveis em éguas, enquanto se observa menor ramificação em carnívoros (Fig. 13.15B). Cálices endometriais são desenvolvidos em éguas no início da prenhez, após a invasão pelas células fetais (ver Capítulo 14).

Em ruminantes, há espessamentos circunscritos do endométrio conhecidos como **carúnculas** (Fig. 13.14). Essas estruturas

são ricas em fibrócitos e possuem uma extensa irrigação sanguínea. Os ruminantes ainda apresentam cerca de 15 carúnculas em cada uma das quatro fileiras de cada corno uterino. Elas têm forma de cúpula em vacas e são caliciformes (i. e., uma cúpula com uma depressão central) em ovelhas. As carúnculas são as estruturas endometriais que proporcionam fixação da placenta materna às estruturas correspondentes da placenta fetal, os cotilédones (ver Capítulo 14).

Miométrio

O miométrio consta de uma camada interna espessa, que é basicamente circular, e uma camada longitudinal externa de células musculares lisas que aumentam em número e tamanho durante a prenhez. Entre as duas camadas, ou no interior da camada interna, existe uma camada vascular (estrato vascular).

Perimétrio

O perimétrio consiste em tecido conjuntivo frouxo revestido pelo mesotélio peritoneal. Células musculares lisas ocorrem no perimétrio. Nessa camada, estão presentes diversos vasos linfáticos, sanguíneos e fibras nervosas.

Vasos sanguíneos, linfáticos e nervos

Entre as camadas interna e externa do miométrio, ou profundamente na camada interna, há uma camada vascular composta por grandes artérias, veias e vasos linfáticos que abastecem o endomé-

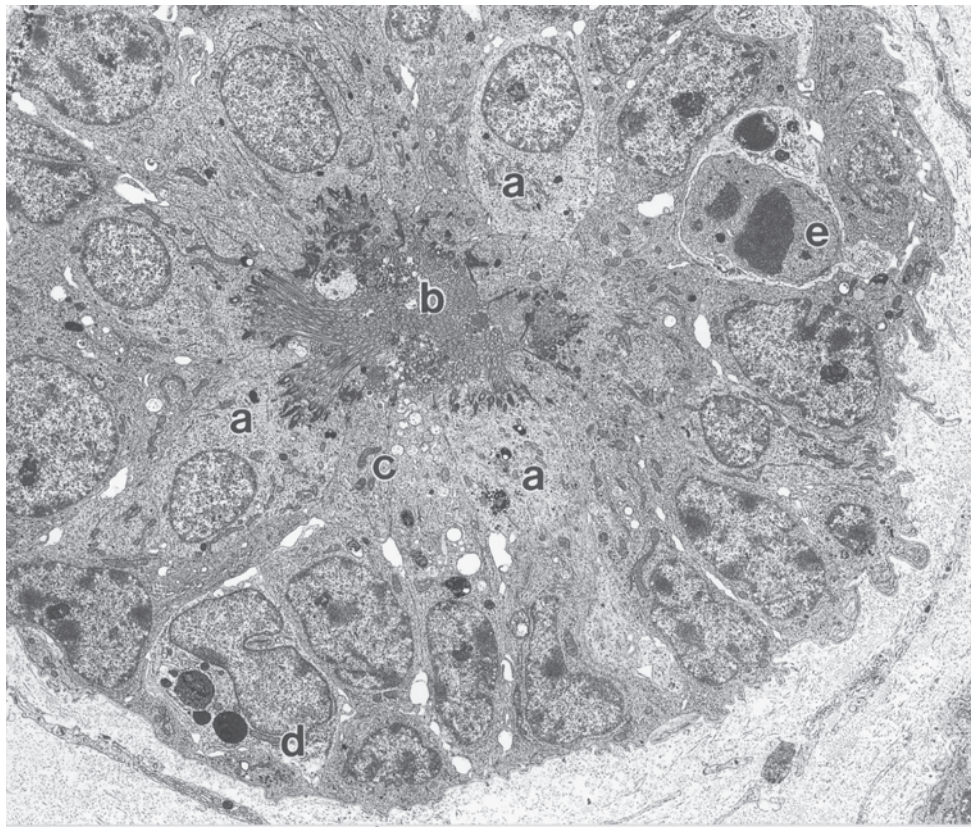


FIGURA 13.16 Micrografia eletrônica de uma seção através de uma glândula uterina (porca) no cio. As células ciliares (aspecto pálido) (a) são ciliadas, e os cílios preenchem o lúmen glandular (b). Células escuras com microvilosidades e contendo grânulos secretórios (c); macrófago (d); e célula mitótica (e) ($\times 2.700$).

trio (Fig. 13.14). Essa vasculatura é especialmente calibrosa nas regiões carunculares em ruminantes. No perimétrio há numerosos vasos linfáticos e sanguíneos, além de fibras nervosas.

Os nervos são derivados principalmente do sistema nervoso simpático através dos plexos uterino e pélvico. Esses nervos se ramificam em todas as túnicas. A inervação parassimpática proveniente de segmentos da medula espinal sacral chega ao útero por meio do plexo pélvico.

CÉRVIX

A cérvix do colo do útero é uma estrutura muscular de paredes espessas e rica em fibras elásticas. A mucosa-submucosa forma pregas primárias elevadas, acompanhadas de pregas secundárias e terciárias. Em vacas, há quatro grandes pregas primárias circulares e 15 a 25 pregas longitudinais, cada uma delas com muitas pregas secundárias e terciárias (Fig. 13.17A). O pregueamento pode dar a falsa impressão de uma estrutura glandular. Os elementos glandulares presentes na cérvix são principalmente mucígenos (Fig. 13.17B). As glândulas uterinas não se estendem até a cérvix.

Estrutura histológica

Na maioria das espécies, o epitélio é do tipo colunar simples que contém muitas células mucinógenas, inclusive células cali-

ciformes. Quantidades maiores de muco são secretadas durante o cio, e grande parte dessa substância transitará até a vagina. Na fêmea gestante, o muco sofre espessamento, formando um “selo cervical”. Em algumas espécies, um pequeno número de células epiteliais é ciliado. Glândulas intraepiteliais e tubulares simples podem estar presentes em ruminantes. Em porcas, mais de 90% da cérvix pode ter um tipo de mucosa vaginal com epitélio escamoso estratificado que passa por alterações cíclicas, como ocorre na vagina. Essas características e alterações são relevantes para o mecanismo copulatório dos suínos.

A própria-submucosa consiste em tecido conjuntivo denso irregular, que fica edematoso e assume uma estrutura areolar frouxa durante o cio. Em éguas e cadelas, plexos venosos estão presentes na parte profunda da própria-submucosa.

A túnica muscular é composta por camadas musculares lisas circular interna e longitudinal externa. Fibras elásticas salientam-se na camada circular. Tanto fibras musculares como fibras elásticas são importantes para o restabelecimento da estrutura cervical após o parto. As camadas musculares da cérvix são contínuas com aquelas do corpo do útero e da vagina. A camada muscular circular cervical demonstra modificações variáveis em diferentes espécies. Ocorrem espessamento e pregueamento da camada circular na região das pregas ou saliências circulares em pequenos ruminantes e porcas. Em éguas e vacas, a camada circular espessada forma o corpo da parte vaginal da cérvix. Em cadelas, o orifício (óstio uterino externo)

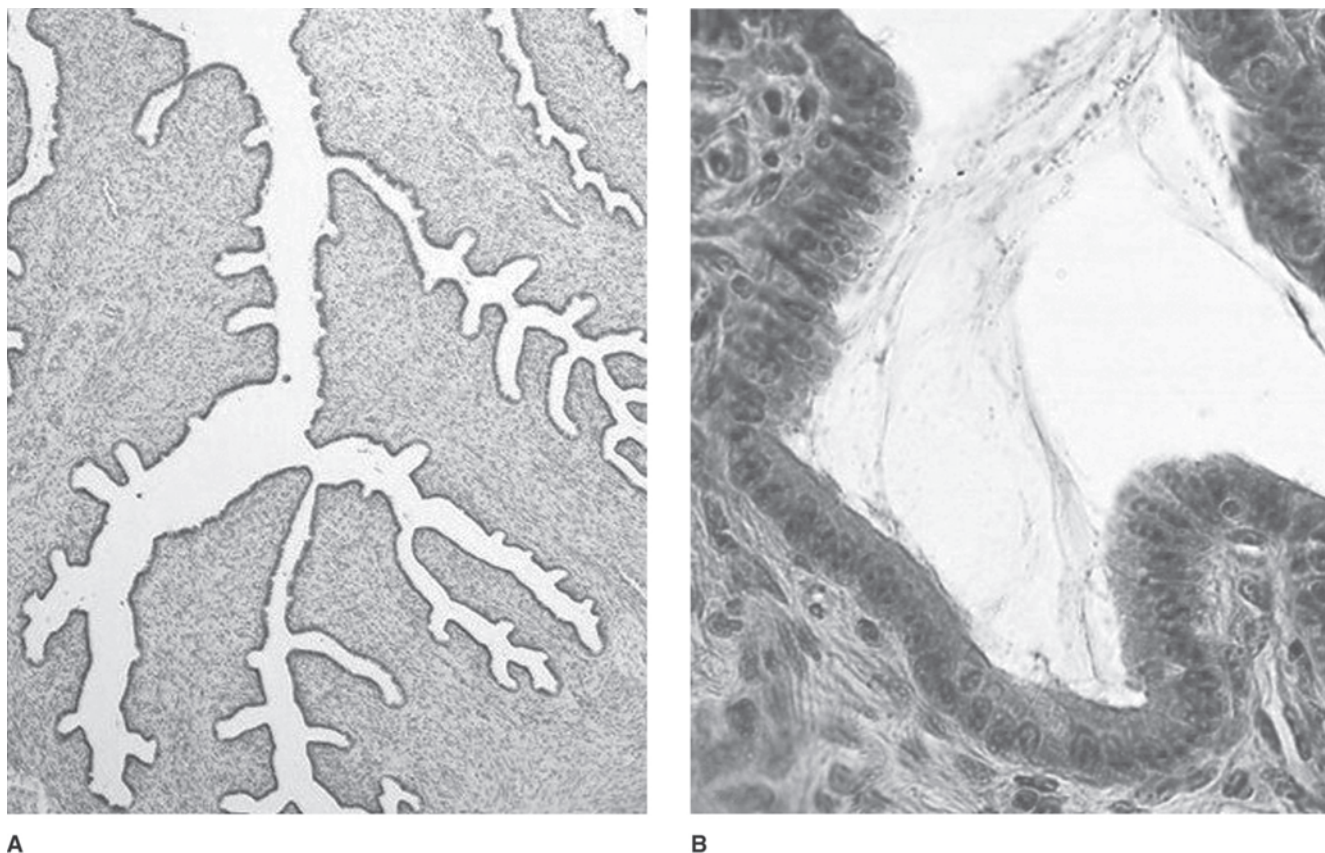


FIGURA 13.17 Cérvix uterina (vaca). **A.** Secção de uma grande prega mucosa-submucosa primária apresentando pequenas pregas secundárias e terciárias que se projetam para o lúmen cervical (x 46). **B.** Observe a atividade secretória de muco das células epiteliais, conforme evidenciado pelo muco coagulado no lúmen cervical (x 430).

da parte vaginal da cérvix está circundado por uma alça do músculo vaginal.

A túnica serosa da cérvix compõe-se de tecido conjuntivo frouxo revestido por mesotélio. Pode estar presente (uni ou bilateralmente) um duto longitudinal do epoóforo (duto de Gärtner) nessa camada em um ou ambos os lados.

VAGINA

A vagina é um tubo muscular que se estende desde a cérvix até o vestíbulo. Pregas mucosas-submucosas longitudinais planas se estendem por toda a extensão da vagina. Em vacas, também existem pregas circulares conspícuas na parte cranial da vagina. Ocorrem variações cíclicas na altura e na estrutura do epitélio. Em algumas espécies, estão presentes glândulas intraepiteliais. As maiores quantidades de muco vaginal durante o cio têm sua origem principalmente na cérvix.

Estrutura histológica

A mucosa vaginal é revestida principalmente por um epitélio pavimentoso estratificado que aumenta em espessura durante o proestro e o estro (Fig. 13.18). Na parte cranial da vagina bovina, há uma camada superficial de células colunares e caliciformes que contém substâncias mucosas positivas para PAS no epi-

télio escamoso estratificado. Em éguas, as células epiteliais geralmente possuem forma poliédrica, com algumas camadas de células planas na superfície. A própria-submucosa consiste em tecido conjuntivo irregular frouxo ou denso e apresenta nódulos linfáticos na parte caudal da vagina.

A túnica muscular é formada por duas ou três camadas. Uma camada interna circular mais espessa de músculo liso está separada em feixes de tecido conjuntivo e circundada por uma camada longitudinal externa delgada de músculo liso. Em porcas, cadelas e, em menor grau, em gatas há uma camada longitudinal de músculo liso no interior da camada circular.

Em sentido cranial, a vagina é revestida por uma túnica serosa típica (tecido conjuntivo frouxo coberto por mesotélio), ao passo que em sentido caudal apresenta uma túnica adventícia, que consiste em tecido conjuntivo frouxo. Tanto a serosa como a adventícia contêm vasos sanguíneos calibrosos e extensos plexos venosos e linfáticos. Há numerosos feixes nervosos na túnica serosa e na adventícia. Basicamente, a inervação é simpática, derivada do plexo pélvico.

VESTÍBULO, CLITÓRIS E VULVA

A parede do **vestíbulo** é similar àquela da parte caudal da vagina, exceto pela presença de maior número de vasos linfáticos subepiteliais, especialmente na região do clitóris. Vasos sanguíneos, tecido

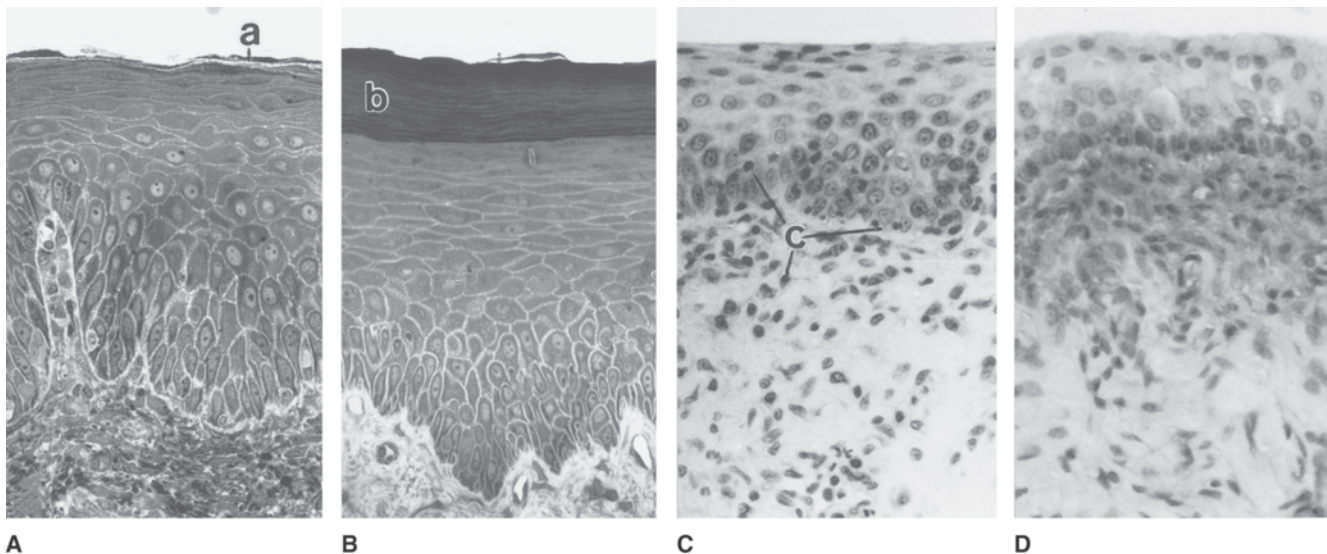


FIGURA 13.18 Epitélio escamoso estratificado da vagina na cadela. Proestro (**A**): o epitélio mostra uma delgada camada de células queratinizadas (a). Estro inicial (**B**): está presente uma camada espessa de células queratinizadas (b). Metaestro (**C**): o epitélio é não queratinizado e estão presentes leucócitos (c) no interior do epitélio relativamente delgado. Diestro/anestro (**D**): o epitélio consiste apenas em poucas camadas de células epiteliais ($\times 240$).

cavernoso erétil, plexos venosos e pequenos vasos linfáticos são abundantes na parede vestibular. Essas estruturas ficam congestionadas durante o cio. Há uma massa discreta de tecido erétil, denominada **bulbo do vestibulo**, em cada lado por baixo da mucosa vestibular na égua e na cadela. Essa estrutura se parece com o corpo esponjoso do pênis.

Glândulas vestibulares maiores são glândulas mucosas tubuloacinar compostas bilaterais localizadas na parte profunda da própria-submucosa. Essas glândulas ocorrem em vacas, ovelhas e gatas. Os ácinos secretórios terminais contêm grandes células mucígenas. Os pequenos dutos que drenam os ácinos estão revestidos por células mucosas colunares, com áreas isoladas de células caliciformes. Os grandes dutos que levam ao vestibulo estão revestidos por um epitélio escamoso estratificado espesso. Nódulos linfáticos individuais ou agregados podem circundar os grandes dutos. As glândulas propiciam lubrificação mucosa do vestibulo. Essas estruturas podem ficar comprimidas durante o coito e secretam muco, proporcionando assim lubrificação mucosa também da vagina caudal. As glândulas têm homologia com as glândulas bulbouretrais do macho.

Glândulas vestibulares menores são pequenas glândulas mucosas tubulares ramificadas, dispersas na mucosa vestibular na maioria dos animais domésticos. Essas glândulas são homólogas com as glândulas uretrais do macho.

O **clitóris** consiste em corpos cavernosos eréteis clitorianos pareados e conjuntos, uma glândula clitoriana rudimentar e um prepúcio clitoriano. O corpo cavernoso clitoriano, homólogo do corpo cavernoso peniano, está bem desenvolvido em éguas. A glândula clitoriana, homóloga da glândula peniana, tem funcionalidade erétil apenas em éguas. Um revestimento de tecido fibroelástico não erétil substitui a glândula clitoriana em gatas, porcas e ovelhas; nestas, o revestimento contém um plexo venoso. O clitóris possui muitos nódulos linfáticos e é abundantemente innervado com terminações nervosas sensitivas e autonômicas.

A **vulva** é formada pelos lábios vulvares, que estão revestidos por pele ricamente abastecida por glândulas apócrinas e se-

báceas. Fibras de músculo estriado (do constritor da vulva) são observadas na hipoderme. Os lábios estão bem atendidos por vasos sanguíneos e linfáticos, que ficam congestionados durante o cio, em especial em porcas e cadelas.

CICLO ESTRAL

Hormônios do ovário

O ovário tem importantes funções endócrinas. Esse órgão secreta os hormônios sexuais da fêmea, principalmente estrógenos e progesterona. **Estrógenos** são produzidos em especial durante o cio pelas células da granulosa, as quais convertem androgênios, secretados pelas células da teca interna, em estrógenos. **Progesterona** é produzida principalmente pelas grandes células lúteas durante o metaestro, o diestro e a prenhez e pela placenta. Em certas espécies, as células endócrinas intersticiais secretam grandes quantidades de hormônios sexuais esteroides. O estrógeno induz o crescimento e o desenvolvimento do trato reprodutivo da fêmea e o comportamento estral. A progesterona estimula o desenvolvimento das glândulas uterinas, induz essas estruturas a secretar e torna o endométrio receptivo à implantação do blastocisto. Também impede a maturação folicular e o cio e promove o comportamento apropriado para a prenhez. Estrógeno e progesterona promovem o desenvolvimento da glândula mamária.

O crescimento e a maturação dos folículos ovarianos e sua secreção de estrógeno são controlados pelas **gonadotropinas** hipofisárias. Tanto as células da granulosa como as células da teca dos folículos secundários tardios e terciários iniciais passam a responder aos hormônios gonadotrópicos. As células da granulosa formam receptores do hormônio folículo-estimulante (FSH) e as células da teca formam receptores do LH. Em folículos terciários maduros, as células da granulosa são induzidas pelo FSH a formar também receptores de LH.

Em folículos terciários, LH interage com receptores das células da teca interna para estimular a produção de andrógenos e pequenas quantidades de estradiol. Os andrógenos são secretados diretamente nos capilares ou atravessam a lâmina basal para chegar à camada das células da granulosa. Receptores existentes nas células da granulosa interagem com FSH para ativar o sistema enzimático das aromatases, que converte os andrógenos tecaais (testosterona, androstenediona) em estrógenos (estradiol-17, estrona). As próprias células da granulosa não são capazes de produzir os andrógenos. Os estrógenos são secretados no líquido folicular e também ingressam nos capilares. A concentração antral de estradiol-17 é cerca de 1.000 vezes maior do que a concentração dessa substância na circulação sanguínea. A elevada concentração local de estrógenos mantém um ambiente favorável para a maturação folicular. A ação do FSH, bem como do LH nas células foliculares, é mediada pelo aumento da produção de 3',5'-monofosfato cíclico de adenosina (AMPc), que funciona como “segundo mensageiro” intracelular.

Imediatamente antes da ovulação, o “surto” ovulatório de LH interage com os receptores desse hormônio nas células da granulosa para induzir os eventos conducentes à ovulação. Além disso, o surto de LH parece inibir a atividade das aromatases nas células da granulosa; com isso, ocorre redução da secreção de estrógenos. No folículo pré-ovulatório maduro, o LH está envolvido também na indução da maturação do ovócito (i. e., o término da primeira divisão meiótica). Diversas outras substâncias fisiologicamente ativas se acumulam no líquido do folículo pré-ovulatório maduro, inclusive a inibina, uma grande proteína que suprime de forma seletiva a secreção de FSH pela hipófise.

A secreção ovariana de estrógenos deflagra a liberação de um surto ovulatório de LH geralmente no dia do cio; com isso, são induzidos os processos conducentes à ovulação. O nível de pico de FSH ocorre no dia anterior ao cio; o nível de pico de LH, como o dos estrógenos, ocorre no dia do cio. O LH hipofisário também inicia a formação do corpo lúteo. Ele interage com receptores nas células da parede folicular rompida para iniciar o processo de luteinização e de secreção de progesterona. Em algumas espécies, como ratos e camundongos, há necessidade de hormônio luteotrófico (LTH) para que sejam mantidos o corpo lúteo e sua secreção de progesterona. A expressão de receptores de progesterona no interior e sobre as células lúteas no metaestro, no diestro e na prenhez sugere que mecanismos autorreguladores lúteos locais podem também controlar a produção de progesterona.

As células lúteas produzem progesterona durante o final do metaestro e na maior parte do diestro. A secreção faz um pico no final do diestro, pouco antes do início da regressão lútea. As células lúteas também secretam estrógenos e relaxina. Em células do corpo lúteo em desenvolvimento e no corpo lúteo maduro, os lipídios são principalmente fosfolipídios com traços de triglicerídios e colesterol e seus ésteres. Durante a regressão, ocorre acúmulo de colesterol nas células lúteas, as gotículas de lipídios são pequenas e regulares em termos de tamanho e distribuição, ao passo que na regressão são grandes e estão distribuídas de maneira desigual. Ao microscópio ótico, essas gotículas se parecem com grandes vacúolos (Fig. 13.10). A regressão do corpo lúteo é iniciada por um fator luteolítico uterino que chega ao ovário pela irrigação sanguínea local na ovelha, na vaca e na porca. O principal fator luteolítico é PGF_{2α}. Se a prenhez ocorrer, o corpo lúteo persistirá como corpo

lúteo do estado gestacionário durante diferentes lapsos de tempo em diversas espécies. Em vacas e corças, a produção de progesterona pelo corpo lúteo continua ao longo de toda a gestação. O corpo lúteo da prenhez é mantido por hormônios luteotrópicos provenientes da hipófise e também da placenta, bem como por mecanismos autorreguladores lúteos. Além dos hormônios luteotrópicos, o embrião da ovelha proporciona um fator antiluteolítico que suplanta o efeito luteolítico do útero. Em estágios mais avançados da gravidez na maioria das espécies, o corpo lúteo não é importante, pois a placenta secreta a progesterona necessária para a manutenção bem-sucedida desse estado. Por sua vez, hormônios esteroides ovarianos e placentários influenciam a secreção das gonadotropinas hipofisárias por um efeito de *feedback* sobre o hipotálamo que regula principalmente a liberação dos hormônios liberadores de gonadotropina hipotalâmicos. Outras estruturas do diencefalo, como a glândula pineal, também influenciam as funções gonadotrópicas.

Fases do ciclo estral

O ciclo estral é regulado por um ritmo intrínseco hipotálamo-hipofisário-ovariano que é modulado por fatores neuroendócrinos ambientais e internos. Em animais domésticos, o ciclo estral geralmente é dividido nas seguintes fases sequenciais:

1. **Proestro** é a fase da maturação folicular e da proliferação endometrial em seguida à regressão do corpo lúteo do ciclo precedente. Durante essa fase, o nível de progesterona cai, o que permite a liberação de FSH. A elevação dos níveis de estrógenos levam ao cio.
2. **Estro** (ou cio) é a fase de receptividade sexual, durante a qual ocorre ovulação na maioria das espécies. A ovulação é precedida por um “surto” de LH. Ao final do cio, ocorre declínio dos níveis de estrogênio.
3. **Metaestro** é a fase do desenvolvimento do corpo lúteo e de secreção inicial de progesterona.
4. **Diestro** é a fase do corpo lúteo ativo em que há predomínio da influência da progesterona lútea nas estruturas sexuais acessórias. A hiperplasia e a secreção das glândulas endometriais são máximas durante o diestro. Entretanto, mais para o final do diestro o corpo lúteo regride e a involução endometrial inicia-se, inclusive com regressão glandular. O diestro pode ser prolongado em casos de pseudocieste ou de diestro gestacional e lactacional.
5. **Anestro** é o período prolongado de inatividade sexual.

A duração média (em dias) das fases do ciclo estral em vacas e porcas, respectivamente, é considerada da seguinte forma: proestro – 3, 3; estro (cio) – 1, 2; metaestro – 3, 3; e diestro – 14, 12. Assim, durante o proestro e o estro, os folículos ovarianos grandes produzem estrógenos, enquanto no período do metaestro e do diestro o corpo lúteo produz principalmente progesterona.

Mudanças cíclicas do endométrio

As mudanças cíclicas que ocorrem no endométrio (Figs. 13.19 e 13.20) são, em grande parte, causadas pelos hormônios ovarianos, estrógenos e progesterona. Durante a prenhez, esses hormônios são produzidos especialmente pela placenta.

Alguns animais (p. ex., cadelas) são **monoéstricos** e têm um ou dois ciclos estrais por ano, seguido(s) por um longo período

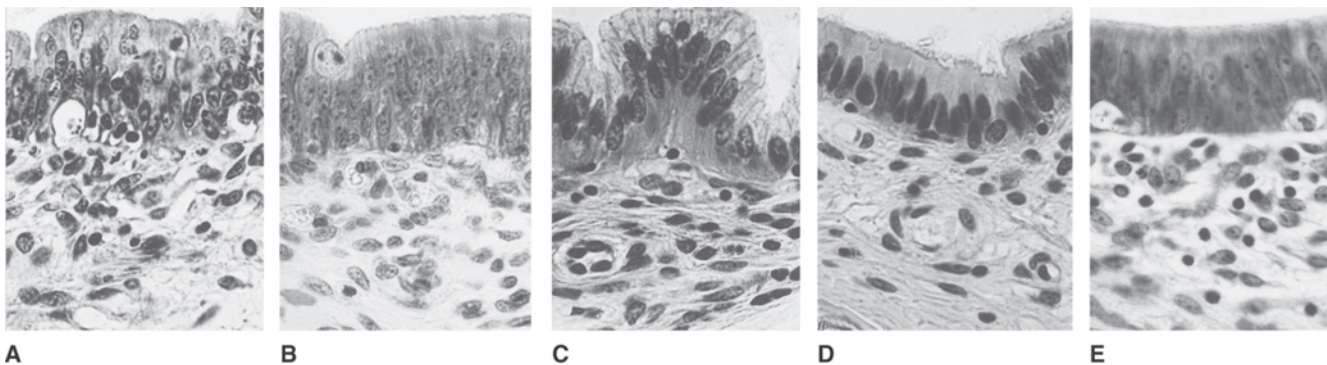


FIGURA 13.19 Epitélio endometrial ao longo do ciclo estral (porca). Estro (**A**); metaestro (**B**); início do diestro (**C**); final do diestro (**D**); proestro (**E**) ($\times 250$).

anestral. Animais que ciclam de modo contínuo, sem um período anestral (p. ex., vacas e porcas), ou animais que ciclam de forma sazonal (p. ex., gatas, éguas, ovelhas e cabras) são **poliétricos**. O endométrio de animais monoétricos degenera e regenera em grau muito maior em comparação ao que ocorre em animais poliétricos. Provavelmente, o fator imediato que precipita as alterações degenerativas uterinas é a isquemia local. As alterações degenerativas uterinas são induzidas pelo estradiol e continuadas pela progesterona, a qual induz a atividade secretória glandular e faz com que o endométrio produza uma placenta materna quando estimulado pela presença do blastocisto. A seguir, uma descrição detalhada das alterações cíclicas na vaca e na cadela será apresentada.

Vaca

Na vaca, o ciclo estral dura 21 dias (Fig. 13.20). A ovulação ocorre no dia depois do cio ou aproximadamente 30 horas após o seu início. O dia do estro pode ser chamado de “dia 0” ou “dia 21” do ciclo, e o último dia do proestro pode ser chamado de “dia 20”. Durante os últimos 3 a 4 dias do **diestro**, o estroma endometrial encolhe e o epitélio fica mais baixo. As glândulas ficam mais curtas, seu epitélio fica mais baixo e as secreções cessam. No período do **proestro**, sob a influência de estrógenos, o endométrio é restaurado; a mucosa fica espessada, congesta e edematosa, com predominância de células epiteliais repletas de mucina. Entretanto, a proliferação glandular se limita ao crescimento retilíneo do lúmen, sem ramificação ou enovelamento significativo. No **estro** (cio), o edema e a hiperemia endometriais são máximos. Já no **metaestro**, ocorre diminuição do edema e ruptura em alguns dos vasos sanguíneos endometriais congestos. Com o surgimento do **diestro**, sob a influência da progesterona, o endométrio se transforma de um tipo proliferativo para um secretório, e há crescimento do epitélio glandular e ramificação, enovelamento e secreção das glândulas. Durante os primeiros 11 dias do diestro, a secreção das glândulas endometriais é mais expressiva. Se não ocorrer prenhez, as glândulas novamente regredirão, juntamente com o corpo lúteo, durante os últimos 3 dias do diestro.

A atividade mitótica inicia-se nos epitélios superficial e glandular e nos elementos intersticiais durante o estro e continua por cerca de 6 dias após o estro. Neutrófilos invadem a lâmina própria, os epitélios e o lúmen uterino desde o final do proestro até por volta do terceiro ou quarto dia pós-estral. Uma invasão de agranulócitos, em particular linfócitos, ocorre do terceiro para o quinto

dia. Essas células são especialmente abundantes na zona basal do endométrio. Pode haver invasão por eosinófilos, desde o estro até metade do ciclo. Os mastócitos aumentam em número por ocasião do edema máximo, em especial nas áreas carunculares. **Metrorragia** refere-se às hemorragias microscópicas na zona funcional do endométrio que têm início pouco antes do momento da ovulação na vaca. No período da ovulação, a metrorragia é disseminada e conspícua nas áreas centrais deprimidas das carúnculas. Ela é mais expressiva imediatamente após a ocorrência do edema endometrial máximo. Ocorre ruptura de capilares na mucosa e acúmulo de sangue em “bolhas” abaixo do epitélio superficial. As bolhas se rompem, e sangue e fragmentos de mucosa são liberados no lúmen uterino. O sangue nas áreas carunculares será principalmente fagocitado e reabsorvido e em geral não chegará ao lúmen uterino. Líquido tecidual, assim como sangue, pode ser perdido em pontos de ruptura nas áreas intercarunculares. A metrorragia termina de maneira abrupta, perto do final do segundo dia pós-estral. Nessa ocasião, ocorre um corrimento vulvar sanguinolento.

Cadela

Tanto o proestro como o estro duram cerca de 1 a 2 semanas na cadela. Se a prenhez não se seguir ao estro, ocorrerão pseudocieste e anestro. Há edema, congestão e hemorragia endometriais durante o proestro. A ovulação acontece logo após o surgimento do cio. Aproximadamente no sexto dia do cio, os corpos lúteos se tornam funcionais, e as glândulas uterinas e elementos intersticiais começam a proliferar. O epitélio glandular passa a ser colunar alto, e as gônadas ficam torcidas. No estado de não prenhez, a involução das glândulas endometriais e o estroma começam em torno de 20 a 30 dias após o surgimento do estro. Durante o anestro, o endométrio está delgado e em um estado de regressão, e o epitélio é principalmente do tipo cuboide. De forma ocasional, uma regressão endometrial prolongada e incompleta poderá resultar em piometra.

Primatas

A menstruação em primatas é um fenômeno inteiramente diferente do sangramento uterino observado nas espécies bovina e canina. As hemorragias uterinas na vaca e na cadela ocorrem durante uma **fase regenerativa** do endométrio, nas proximidades do cio.

Por outro lado, a menstruação ocorre em uma **fase degenerativa** do endométrio, precipitada pela supressão dos estrógenos

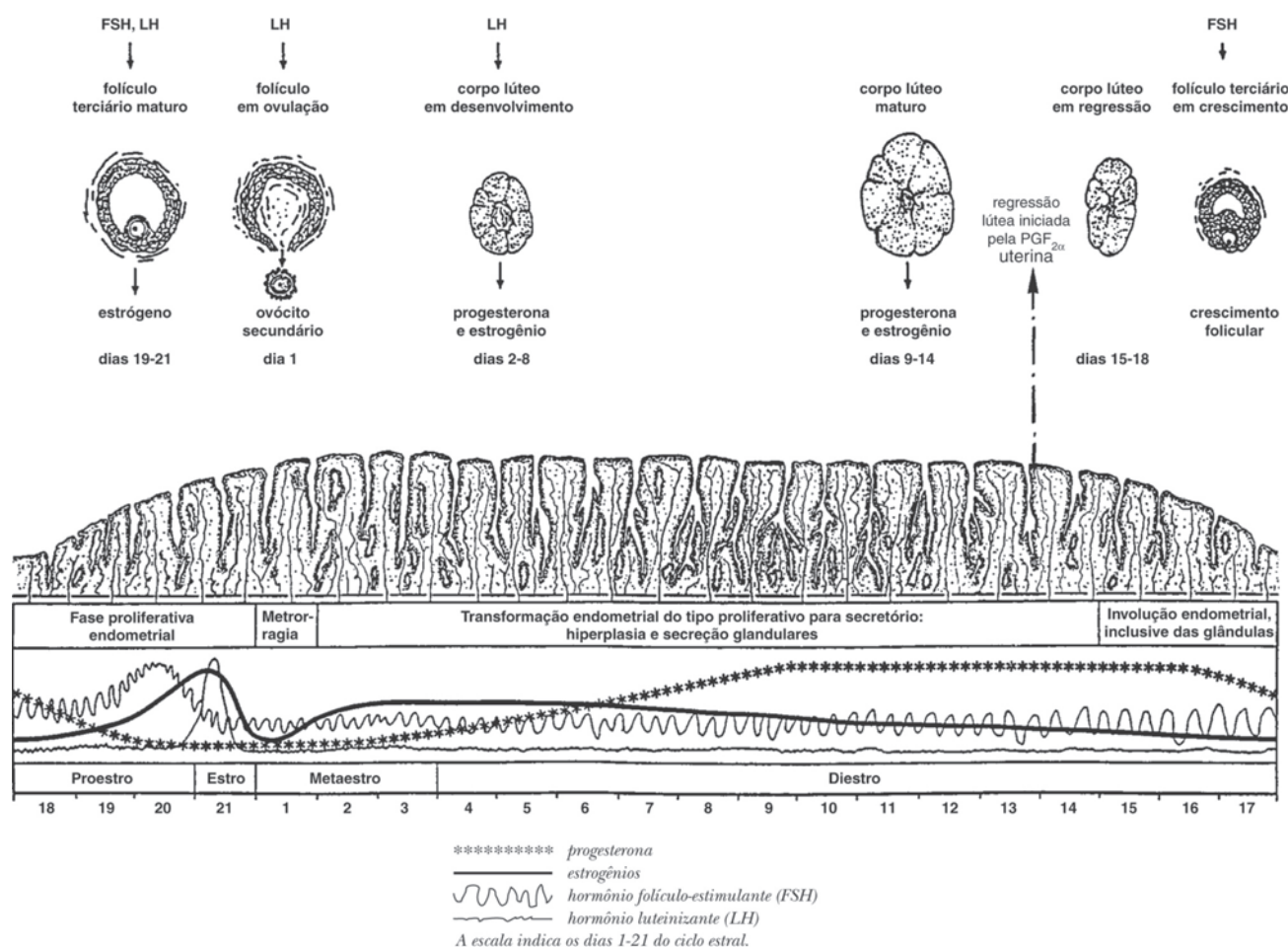


FIGURA 13.20 Ilustração esquemática das mudanças ovarianas e uterinas durante o ciclo estral na vaca. O esquema indica as fases ovarianas folicular (dias 15-21) e lútea (dias 1-14); os estágios endometriais proliferativo e secretório, com máxima ramificação e atividade glandulares nos dias 8-12; e a involução do endométrio (iniciada pela prostaglandina $F_{2\alpha}$). Os níveis sanguíneos relativos dos hormônios são ilustrados dentro da figura.

e, mais importante ainda, da progesterona depois da involução do corpo lúteo. A ocorrência de hemorragia em primatas foi relacionada às artérias enoveladas especiais na zona funcional endometrial, que periodicamente se contraem e dilatam quando desaparece a manutenção pela progesterona e pelos estrógenos. A constrição arterial causa isquemia e necrose do tecido, e a dilatação que se segue leva à ruptura dos vasos sanguíneos, hemorragia e perda dos tecidos da zona funcional.

Em certas espécies animais, o período mais parecido com o período de regressão menstrual na mulher é o término da pseudociese. Em cadelas, a pseudociese invariavelmente se segue ao estro e à ovulação espontânea se não ocorreu prenhez. Em outras espécies, a pseudociese se segue ao estro e à ovulação apenas se ocorreu um estímulo de acasalamento resultando em um corpo lúteo de pseudociese (i. e., um corpo lúteo de atividade prolongada e, em alguns casos, maior, em comparação com o que ocorre com o corpo lúteo do diestro). A regressão do corpo lúteo resulta em menor aporte de progesterona e estrogênio, e a consequente regressão do endométrio e a terminação da pseudociese. Embora nessa ocasião não ocorra sangramento

externo em cadelas, foram observadas hemorragias microscópicas do endométrio.

Mudanças cíclicas do epitélio vaginal

Vaca

O epitélio varia de acordo com o lugar e o *status* hormonal do animal. Sob a influência da **progesterona**, o epitélio na parte cranial da vagina consiste em aproximadamente três camadas de células, aumentando para cerca de 10 camadas na parte caudal.

Sob a influência de **estrógenos**, a velocidade de proliferação das células epiteliais aumenta por toda a vagina, e há aumento da espessura do epitélio. No início do estro, a camada superficial de células colunares e caliciformes na parte cranial da vagina alcança sua altura máxima como resultado do muco armazenado. O epitélio da parte caudal atinge a sua altura máxima a partir de dois dias pós-estro até a metade do ciclo; durante esse período, as células superficiais são mais escamosas do que em outras épocas e ocorre descamação. No entanto, não se observa uma real queratinização (cornificação) das células epiteliais superficiais.

Os neutrófilos invadem o epitélio vaginal desde o cio até 2 dias após ele. Linfócitos e plasmócitos são mais comuns sob a influência da progesterona. (As tentativas de identificar o estágio do ciclo estral pelo método do esfregaço vaginal não são tão bem-sucedidas como na cadela.)

Cadela

As alterações celulares cíclicas que ocorrem no epitélio vaginal da cadela são clinicamente úteis para realizar a estimativa dos períodos de cio e de acasalamento (Fig. 13.21). A avaliação das mudanças celulares pelo método do esfregaço vaginal é bastante utilizada. Depois da coloração, os esfregaços vaginais assumem as seguintes características:

1. **Proestro** (aproximadamente 9 dias de duração). Estão presentes numerosos eritrócitos (de origem uterina) e muitas células queratinizadas grandes e achatadas.
2. **Estro** (aproximadamente 9 dias de duração). Estão presentes alguns eritrócitos e numerosas células queratinizadas. Com a pro-

gressão do estro, as células queratinizadas ficam encarquilhadas e distorcidas e com frequência são invadidas por bactérias.

3. **Metaestro-diestro** (aproximadamente 3 meses de duração). As células epiteliais são menos queratinizadas e apresentam mais um aspecto de células vivas não coradas. Os neutrófilos são numerosos no terceiro dia do metaestro e desaparecem de maneira gradual até o décimo ao vigésimo dia do metaestro.
4. **Anestro** (aproximadamente 2 meses de duração). Estão presentes numerosas células epiteliais não queratinizadas, algumas células grandes coradas com núcleos picnóticos e alguns neutrófilos e linfócitos.

As alterações histológicas cíclicas no epitélio vaginal na cadela estão ilustradas na Figura 13.8. Embora o revestimento epitelial da vagina fique delgado no anestro, exibindo cerca de somente duas a três camadas de células, ocorre sua proliferação durante o proestro, podendo alcançar 12 a 20 células de espessura no início do estro com queratinização das camadas superficiais (Fig. 13.22). Por volta do período final do estro, inicia-se o

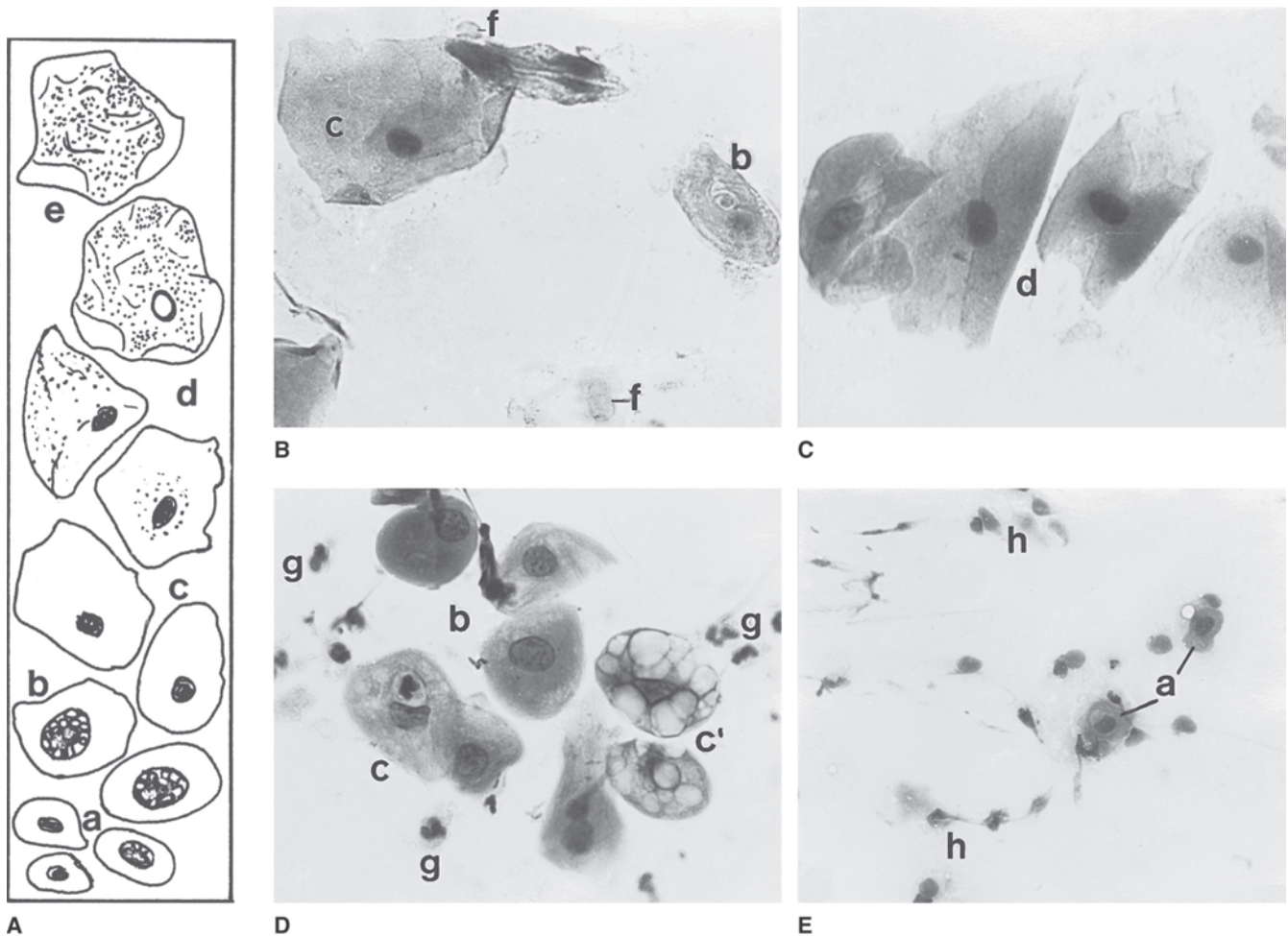


FIGURA 13.21 **A.** Mudanças celulares cíclicas do epitélio vaginal na cadela ilustradas por um esquema de células epiteliais. Células parabasais (a); pequenas células intermediárias (b); grandes células intermediárias (c); células superficiais (d); células queratinizadas (e, sem núcleos). Esfregaços vaginais (células epiteliais e sanguíneas): **B.** Proestro; note as pequenas células intermediárias (b), grandes células intermediárias (c, centralmente queratinizadas) e eritrócitos (f). **C.** Estro; observe as células superficiais (d, queratinizadas, núcleos picnóticos). **D.** Metaestro, observar as pequenas células intermediárias (b), grandes células intermediárias (c) sofrendo desintegração (c') e granulócitos (g). **E.** Anestro, observe as células parabasais (a) e os *debris* celulares (h) (× 680).

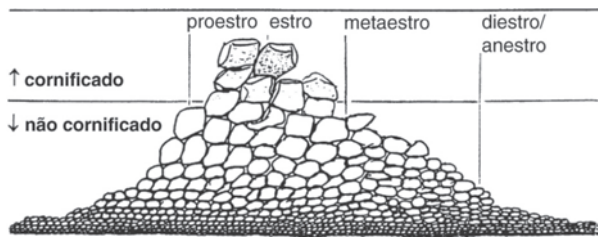


FIGURA 13.22 Ilustração esquemática das alterações cíclicas do epitélio vaginal na cadela. (Modificada de Tammer I, Blendinger K, Sobiraj A, et al. *Über den Einsatz der exfoliativen Vaginalzytologie im Rahmen der gynökologischen Befunderhebung bei der Hündin. Tierärztl Praxis* 1994;22:199.)

processo de descamação das camadas queratinizadas (Fig. 13.23). Durante o estro são comuns as glândulas intraepiteliais.

SISTEMA REPRODUTIVO DAS AVES – FÊMEAS

Ovário

Em aves adultas, está presente apenas o ovário esquerdo. O córtex e a medula ovarianos são distorcidos pela presença de grandes “folículos” em vários estágios de desenvolvimento ou de atresia. Cada uma dessas estruturas está presa ao ovário por um pedúnculo. Não há folículos verdadeiros no ovário aviar, porque não ocorre formação de um antro folicular repleto de líquido. No folículo, o ovócito é circundado por uma ou várias camadas de células da granulosa. As células da granulosa estão circundadas por células da teca interna e teca externa. As células da granulosa são expelidas com o ovócito na época da ovulação, enquanto as células da teca permanecem para que se forme um corpo lúteo temporário. Células endócrinas intersticiais são encontradas na periferia do ovário.

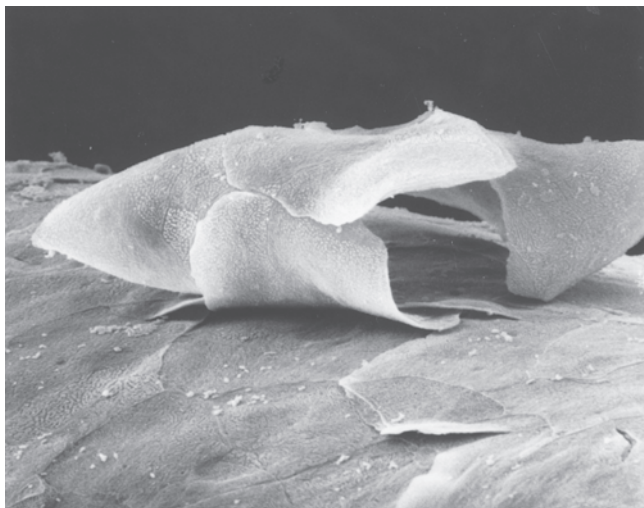


FIGURA 13.23 Micrografia eletrônica de varredura mostrando a descamação das células superficiais queratinizadas do epitélio vaginal na cadela no cio (x 650).

Em geral, a formação de folículos começa no período pós-incubação, durante o qual os ovogônios crescem e se transformam em ovócitos primários circundados por células foliculares. Os ovócitos primários então ingressam na primeira divisão meiótica. No período de maturidade sexual (5 a 6 meses em galinhas), os ovócitos secundários são ovulados. A segunda divisão meiótica se completa na fertilização, resultando em um ovo e, em seguida, num zigoto. Enquanto o ovócito primário é essencialmente protoplasmático, o ovócito secundário contém principalmente gema. Uma quantidade abundante de gema se acumula em uma das extremidades da célula; o núcleo se situa na outra extremidade. Assim, o ovócito secundário e o ovo recebem as denominações de **macrolécitos**, **telolécitos**. A gema possui lipídios como, por exemplo, lecitina, colesterol e caroteno dispostos em camadas concêntricas. O ovócito fica circundado por uma membrana plasmática denominada **membrana vitelina**. Depois da ovulação, são adicionadas outras camadas à parte exterior do ovócito durante o trânsito através do trato reprodutivo da fêmea.

Oviduto

O termo **oviduto** na ave é utilizado para descrever o duto reprodutivo inteiro. O oviduto está presente apenas no lado esquerdo na ave adulta. O oviduto esquerdo consiste em **infundíbulo**, **magno**, **istmo**, **útero** e **vagina** (Fig. 13.24). Embora cada uma dessas divisões apresente características estruturais e funcionais especiais, todas possuem dois elementos morfológicos essenciais para a formação do ovo: (a) uma camada muscular, que sustenta o oviduto e promove a propulsão do ovo, e (b) um revestimento epitelial glandular, que secreta todas as partes do ovo fora do ovócito/zigoto ocupado pela gema. Além disso, a membrana mucosa produz uma secreção viscosa que forma um coxim elástico e macio para o ovo enquanto ele passa através do oviduto.

As seguintes secreções do oviduto são adicionadas ao ovócito/zigoto:

1. Quatro camadas de albúmen são adicionadas no magno (a parte cranial do oviduto).
2. Uma membrana da casca, que consiste em uma camada interna fina e uma camada externa espessa de filamentos de proteína (principalmente queratina), é acrescida no istmo; as duas camadas ficam separadas pela câmara aérea na extremidade romba do ovo.
3. Forma-se uma casca porosa no útero. Essa casca é composta por uma camada interna de massas calcárias cônicas, circundadas por uma camada orgânica esponjosa e por uma cutícula da casca externa. Uma camada de pigmento orgânico pode ser adicionada externamente em algumas raças.

Infundíbulo

A extremidade cranial do infundíbulo é dilatada e possui longas fímbrias que “agarram” o ovócito secundário ao ser liberado do ovário. O infundíbulo é o local habitual de **fertilização**. A mucosa-submucosa está disposta em cristas longitudinais baixas ou em pregas primárias; além disso, há pregas mucosas-submucosas secundárias no infundíbulo caudal. O ovo permanece no infundíbulo durante aproximadamente 25 minutos.

Segmentos do oviduto	INFUNDÍBULO	MAGNO	ISTMO	ÚTERO	VAGINA
Tempo de permanência nos segmentos	20-25 min	3 h	1h15 min	20 h	5-10 min
Comprimentos do segmento e esquema do oviduto (secção longitudinal)	7-9 cm	30-40 cm	9-10 cm	8-9 cm	6-8 cm
Esquema do oviduto (secção transversal)					
Epitélio luminal dos segmentos					
Produtos de secreção dos segmentos e desenvolvimento do ovo	<p>Local de fertilização. Revestimento glicoproteico bilaminar, formado em torno do ovócito/zigoto preenchido por gema.</p>	<p>Quatro camadas de albúmen adicionadas ao ovócito/zigoto. Na, Ca e Mg secretados pelo epitélio do magno.</p>	<p>Mais albúmen e uma membrana da casca semipermeável, que consiste em uma camada interna delgada e uma camada externa espessa de proteína (principalmente queratina), são adicionados nesse segmento.</p>	<p>Forma-se uma casca porosa, que consiste em uma camada interna de massas calcárias, circundadas por uma camada orgânica esponjosa e uma cutícula externa da casca. Uma cutícula pigmentar é adicionada em algumas raças. Ocorre formação de calazas (CH).</p>	<p>As duas camadas da membrana da casca ficaram separadas na câmara aérea, na extremidade romba do ovo. Expulsão do ovo.</p>

FIGURA 13.24 Desenvolvimento do ovo na galinha doméstica poedeira: mudanças estruturais do ovo nos diversos segmentos do oviduto. Epitélio luminal dos segmentos do oviduto ($\times 510$). (Modificado de Salomon F-V. *Lehrbuch der Geflügelanatomie*. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag Jena, 1993.)

O epitélio é do tipo colunar pseudoestratificado ciliado. Esse epitélio contém células caliciformes ocasionais, exceto no fundo das pregas, onde é possível encontrar epitélio colunar simples não ciliado. Mais na direção da parte caudal do infundíbulo, as células glandulares aumentam em número e ficam agregadas em **sulcos glandulares** que se parecem com as glândulas tubulares do magno.

A própria-submucosa consiste em tecido conjuntivo frouxo que contém muitos linfócitos e plasmócitos. A túnica muscular se compõe de feixes dispersos de músculo liso longitudinal. A túnica serosa é composta por tecido conjuntivo frouxo e mesotélio.

Magno

O magno exibe uma parede espessa e pregas mucosas-submucosas primárias e secundárias longitudinais altas e espessas. No magno, ocorre adição de **albúmen** ao ovo. O ovo permanece no magno por aproximadamente 3 horas.

O epitélio do magno é do tipo colunar simples e possui quantidades quase iguais ou iguais de células ciliares e caliciformes. O tecido conjuntivo frouxo da própria-submucosa contém muitas glândulas tubulares longas, enoveladas e ramificadas. As células são piramidais e contêm grânulos basófilos ásperos. Estão presentes uma camada muscular lisa circular interna e outra longitudinal externa. A fina túnica serosa consiste em tecido conjuntivo frouxo e de mesotélio. O magno está nitidamente dividido da parte seguinte do oviduto, o istmo, por um segmento aglandular medindo 1 a 3 mm.

Istmo

O istmo possui cristas longitudinais pronunciadas. O ovo permanece no istmo durante aproximadamente 1,25 hora. A **membrana da casca** bilaminar se forma nessa região.

O epitélio é do tipo colunar simples e apresenta quantidades quase iguais de células ciliares e caliciformes.

A própria-submucosa é preenchida por glândulas tubulares ramificadas distendidas. As glândulas são revestidas por células piramidais com um citoplasma que contém muitos grânulos secretórios acidofílicos. A túnica muscular consiste em camadas musculares lisas circular e longitudinal. A túnica serosa compõe-se de tecido conjuntivo frouxo e mesotélio.

Útero

O útero, ou **glândula da casca**, é um órgão saculiforme com paredes espessas e distensíveis. As pregas longitudinais primárias e secundárias ficam obscurecidas por uma série de pregas circulares primárias e secundárias. A rotação do ovo, associada com a torção das calazas, ocorre no útero. O ovo permanece no útero durante aproximadamente 20 horas. Os componentes da casca, como matriz orgânica, cutícula da casca e material inorgânico, são formados aqui.

O epitélio é do tipo colunar pseudoestratificado ciliado. A própria-submucosa contém glândulas tubulares enoveladas ramificadas. As células dessas glândulas são piramidais e possuem um citoplasma difusamente granular e vacuolado. Ocorre um tecido conjuntivo frouxo esparso entre as glândulas. A túnica muscular consiste em duas camadas de músculo liso. A camada circular interna é espessa e forma um esfíncter no seu limite com a vagina. A túnica serosa consta de tecido conjuntivo frouxo e mesotélio.

Vagina

A parede vaginal é espessa e apresenta camadas longitudinais primárias e secundárias baixas. O ovo permanece na vagina durante breve período e ela não participa da sua formação. Essa parte do oviduto não possui glândulas, exceto pelas **glândulas hospedeiras de espermatozoides** na junção uterovaginal, que são utilizadas para armazenamento dos espermatozoides.

O epitélio é do tipo colunar pseudoestratificado ciliado, com algumas células caliciformes. A própria-submucosa é formada por tecido conjuntivo frouxo, que frequentemente contém linfócitos, plasmócitos e granulócitos. A túnica muscular tem funcionalidade na expulsão do ovo e consiste em uma camada circular interna e uma camada longitudinal externa. A túnica serosa é formada por tecido conjuntivo frouxo e mesotélio.

Cloaca

Vagina, cólon e ureteres se abrem na cloaca. O epitélio da cloaca é do tipo colunar simples e contém muitas células caliciformes.

LEITURAS SUGERIDAS

- Baird DT. The ovary. In: Austin CR, Short RV, eds. *Reproduction in Mammals*, Vol. 3. 2nd Ed. Cambridge: Cambridge University Press, 1984:91.
- Byskov AGS. Primordial germ cells and regulation of meiosis. In: Austin CR, Short RV, eds. *Reproduction in Mammals*, Vol. 1. 2nd Ed. Cambridge: Cambridge University Press, 1982:1.
- Goodman RL, Karsch FJ. The hypothalamic pulse generator: a key determinant of reproductive cycles in sheep. In: Follett BK, Follett DE, eds. *Biological Clocks and Seasonal Reproductive Cycles*. Colston Papers No. 32. Bristol: John Wright, 1981:223.
- Juengel JL, Niswender GD. Molecular regulation of luteal progesterone synthesis in domestic ruminants. *J Reprod* 1999;Suppl 54:193.
- Leiser R. Weibliche Geschlechtsorgane. In: Mosimann W, Kohler T, eds. *Zytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie der Haussäugetiere*. Berlin: Verlag Paul Parey, 1990:232.
- Liebig H-G. Funktionelle Histologie der Haussäugetiere. Stuttgart: Schattauer, 1990:255.
- Liggins GC. The fetus and birth. In: Austin CR, Short RV, eds. *Reproduction in Mammals*, Vol. 2. 2nd Ed. Cambridge: Cambridge University Press, 1983:114.
- Knobil E, Neill JD. *The Physiology of Reproduction*. 2nd Ed. New York: Raven Press, 1994:II.
- McDonald LE. *Veterinary Endocrinology and Reproduction*. 3rd Ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1982.
- Milvae RA, Hinckley ST, Carlson JC. Luteotropic and luteolytic mechanisms in the bovine corpus luteum. *Theriogenology* 1996;45:1327.
- Moore RM, Seamark RF. Cell signaling, permeability and microvasculature changes during antral follicle development in mammals. *J Dairy Sci* 1986;69:927.
- Priedkalns J. Pregnancy and the central nervous system. In: Steven DH, ed. *Comparative Placentation: Essays in Structure and Function*. London: Academic Press, 1975:189.
- Priedkalns J, Weber AF, Zemjanis R. Qualitative and quantitative morphological studies of the cells of the membrana granulosa, theca interna, and corpus luteum of the bovine ovary. *Z Zellforsch* 1968;85:501.

- Rajakoski E. The ovarian follicular system in sexually mature heifers with special reference to seasonal, cyclical and left-right variations. *Acta Endocrinol (Kbh.)* 1960;34(Suppl 52):1.
- Salomon F-V. Weibliches Geschlechtssystem. In: *Lehrbuch der Geflügel-anatomie*. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag Jena, 1993:197.
- Sjöberg N-O, Hamberger L, Janson PO, et al., eds. *Local Regulation of Ovarian Function*. Carnforth, UK: Parthenon, 1992.
- Van Blerkom J, Bell H, Weipz D. Cellular and developmental biological aspects of bovine meiotic maturation, fertilization and pre-implantation embryogenesis in vitro. *J Electron Microsc Tech* 1990; 16:298.
- Wrobel K-H, Laun G, Hees H, et al. Histologische und ultrastrukturelle Untersuchungen am Vaginalepithel des Rindes. *Anat Histol Embryol* 1986;15:303.

Placentação

VIBEKE DANTZER
RUDOLF LEISER

Embriologia

Classificação

Contribuições da membrana extraembrionária fetal

Placenta coriovitelina

Placenta corioalantoica

Estrutura macroscópica da placenta

Estrutura tridimensional da interface entre tecidos materno e fetal

Camadas teciduais da barreira inter-hemal maternofetal

Fixação maternofetal e destino dos tecidos maternos no nascimento

Nutrição do embrião

Vascularidade e circulação da placenta

Células especializadas da placenta

Mudanças durante a placentação

Relações entre função-estrutura

Diferenças entre espécies

Porca

Égua

Vaca

Ovelhas e cabras

Cadela, gata e marta

EMBRIOLOGIA

A fusão dos gametas feminino e masculino resulta em um **zigoto**. Após repetidas clivagens durante o transporte através da trompa uterina até a cavidade uterina em mamíferos superiores (Eutheria), o zigoto evolui para uma vesícula cheia de líquido, o **blastocisto**, com uma parede de epitélio simples, o **trofoblasto**. Uma **massa celular interna** localizada excêntrica se estende da parede para o interior da cavidade do blastocisto. O blastocisto livremente flutuante é nutrido por secreções provenientes do endométrio. Em decorrência da demanda cada vez maior do embrião em crescimento necessitar de um arranjo nutritivo mais eficiente (i. e., um sistema de transporte vascular), o embrião produz membranas que, em um processo denominado **implantação**, fixam-se de forma gradual ao endométrio. Uma estreita relação é estabelecida entre os sistemas circulatórios fetal e materno para que ocorram trocas fisiológicas. Como resultado, um órgão combinado, a **placenta**, é formado. Identifica-se uma **parte fetal** (*pars fetalis*) e uma **parte materna** (*pars uterina*). O feto e as membranas fetais, inclusive a parte fetal da placenta, são conhecidos como **conceito**. O modo de fixação e a subsequente formação da placenta são denominados **placentação**.

Os primeiros eventos na placentação ocorrem no estágio de blastocisto. O trofoblasto é essencial para a transferência dos nutrientes para a cria durante a vida intrauterina, mas não tem função depois do nascimento do animal e é expelido junto com as placentas (secundinas). A massa celular interna se diferencia em três camadas germinativas em dois estágios, formando inicialmente o **ectoderma** e o **endoderma** e, em seguida, o **mesoderma** entre as duas camadas originais. Essas três camadas germinativas formam o embrião, mas também participam na formação das membranas fetais. O ectoderma contribui para a formação de uma vesícula que envolve o embrião, o **âmnio**; essa vesícula permite a flutuação e um espaço protegido para desenvolvimento do embrião. O âmnio contém fatores antiangiogênicos e é utilizado na cirurgia oftalmológica para evitar uma vascularização indesejável. O endoderma contribui para a formação do **saco vitelino**, comunicando-se com o intestino médio, e para o **alantoide**, um divertículo originário do intestino posterior (Fig. 14.1).

O desenvolvimento subsequente das membranas fetais é orientado pelo mesoderma. O mesoderma lateral se divide em uma camada somática e outra esplâncnica. A fenda intramesodérmica resultante origina a cavidade corporal (celoma intraembrionário) que, nesse estágio, estende-se para formar uma cavidade extraem-

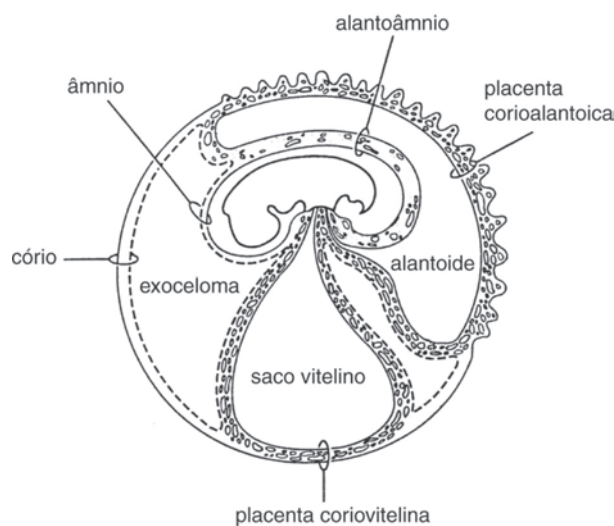


FIGURA 14.1 Diagrama das membranas fetais. Este arranjo está sujeito a grande variação em diferentes espécies. O âmnio envolve a cavidade amniótica e o embrião. O ectoderma e o mesoderma somático (somatopleura) formam o âmnio e o cório, enquanto o saco vitelino e o alantoide consistem em endoderma e mesoderma esplâncnico (esplanchnopleura). (De Dellmann H-D, Carithers JR. *Cytology and Microscopic Anatomy*. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1996.)

brionária denominada **exoceloma**. O mesoderma somático se combina com a camada trofoblástica para formar o **cório**, ou com o ectoderma do âmnio. Essas membranas constituem a **somatopleura** extraembrionária. O mesoderma esplâncnico se funde com o endoderma do saco vitelino e o alantoide; juntas, essas camadas formam a **esplancnopleura** extraembrionária.

A princípio, o mesoderma somático – e, portanto, o cório – é avascular. Ilhas e vasos sanguíneos surgem primeiro no mesoderma esplâncnico do saco vitelino e, mais tarde, no mesoderma esplâncnico do alantoide. Eventualmente, o mesoderma avascular do cório se funde com o mesoderma do alantoide, formando o **alantocório**, o qual em seguida fica vascularizado e preenchido com líquido alantoico. No nascimento, o **alantoânio**, uma fusão do alantoide e do âmnio, se salienta através do alantocório rompido e ajuda na dilatação da cérvix durante o parto. Os vasos placentários, junto aos dutos vitelino e alantoide, estão contidos no **pedículo corporal**; após esse processo, evoluem para formar o **cordão umbilical** (ver Fig. 14.10A).

As secreções das membranas fetais desempenham papel importante no reconhecimento materno da gestação e na sua continuação. As secreções resultam em uma alteração do sinal endometrial ao ovário, o que leva a preservar o corpo lúteo. Na porca, o estrogênio secretado pelo blastocisto é antiluteolítico, ao passo que em ruminantes o interferon τ (IFN τ) exerce efeito semelhante.

CLASSIFICAÇÃO

A placentação é submetida à grande variação na estrutura, a qual depende da espécie. A variação originou muitos sistemas di-

ferentes de classificação, com base em cinco critérios principais: (a) contribuições da membrana extraembrionária fetal, (b) estrutura macroscópica da placentação, (c) estrutura tridimensional da interface materno-fetal, (d) camadas teciduais da barreira inter-hemal materno-fetal e (e) grau de fixação materno-fetal e destino dos tecidos maternos no nascimento.

Contribuições da membrana extraembrionária fetal

Em mamíferos domésticos, ocorrem dois tipos de placentação: a placenta coriovitелina (placentação onfaloide ou de saco vitelino) e a placenta corioalantoica. O saco vitelino, e portanto a placenta coriovitелina, desenvolve-se antes do alantoide e da subsequente placenta corioalantoica. No início da gestação, as placentas coriovitелina e corioalantoica coexistem temporariamente e, então, ocorre regressão da placenta coriovitелina.

Placenta coriovitelina

A **placenta coriovitelina** ou **saco vitelino** é formada quando a parede do saco vitelino (esplancnopleura) se combina com o cório e, em seguida, faz contato com o endométrio (Figs. 14.1 e 14.16). Ela pode ser completa ou parcialmente vascularizada pelo plexo vitelino, o qual se conecta com a veia onfalo-mesentérica conducente ao coração em desenvolvimento. O sangue retorna do embrião para a circulação vitelina no saco vitelino através da artéria onfalomesentérica, que se ramifica da aorta dorsal.

Em porcas e fêmeas de ruminantes, a parede do saco vitelino encontra-se em simples aposição ao epitélio uterino, e o saco vitelino começa sua involução 3 a 4 semanas após a concepção. Entretanto, em fêmeas de carnívoros e em éguas o saco vitelino fica bem desenvolvido no início da gestação, persistindo ao longo de toda a gestação. Em fêmeas de carnívoros, ocorre a formação de uma placenta coriovitelina lamelar temporária (ver Fig. 14.16). Em todos os mamíferos domésticos, a placenta coriovitelina possui pouca importância na troca fisiológica materno-fetal.

Na **placenta de saco vitelino invertido**, o endoderma do saco vitelino fica diretamente exposto ao conteúdo luminal uterino. É possível observar esse tipo de placenta em fêmeas de camundongo, rato, coelho e cobaia; ela participa na absorção seletiva e na transmissão de imunoglobulinas maternas para imunoproteção fetal.

Placenta corioallantoica

Quando o alantoide se funde com o cório, um **alantocório** é formado. O alantocório entra em contato com o endométrio, resultando em uma **placenta corioalantoica** (Fig. 14.1). Esse órgão é o mais eficiente para a mediação das trocas fisiológicas entre a mãe e sua cria. A placenta corioalantoica é muito bem vascularizada pela veia e pelas artérias umbilicais.

O princípio de proporcionar uma vasta área de intercâmbio fetomaterno determina a estrutura placentária aos níveis anatômicos macro e microscópico. São numerosas as variações estruturais da placenta. Existem formas intermediárias, e a placenta também altera sua estrutura interna durante o período de gestação.

Estrutura macroscópica da placenta

A região do cório onde pregas, lamelas ou vilosidades aumentam a área da superfície é denominada **cório frondoso** (*chorion frondosum*); a região sem projeções é o **cório liso** (*chorion laeve*). Considerando a região do cório frondoso e seu correlato uterino, são identificados macroscopicamente quatro tipos de placentas.

Em mamíferos domésticos, estão presentes placentas difusa, cotiledonária e zonária (Fig. 14.2), enquanto em mulheres e outras espécies o tipo discoide se desenvolve.

Na **placenta difusa** (*placenta diffusa*), a maior parte do saco coriônico forma um cório frondoso preso ao epitélio endometrial (porcas, éguas, camelas) (Figs. 14.2A e C; ver também Figs. 14.5 e 14.11A).

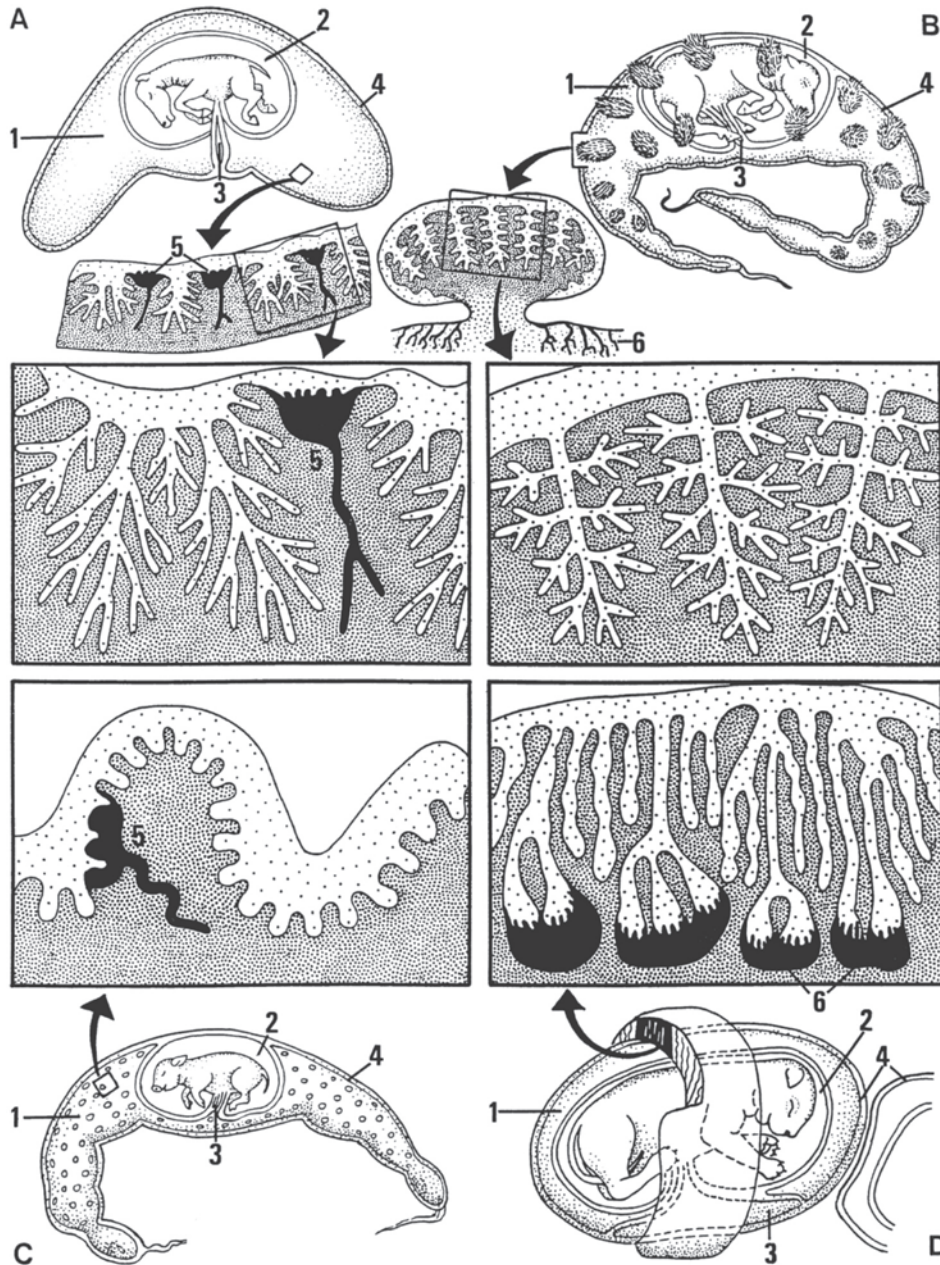


FIGURA 14.2 Ilustrações esquemáticas do feto nas membranas fetais demonstrando diferenças na forma e na estrutura interna da placenta entre espécies. Égua com placenta vilosa difusa (microcotiledonária) (**A**); ruminantes (vaca) com uma placenta vilosa cotiledonária (**B**); porca com placenta pregueada difusa guarnecida com aréolas visíveis do ponto de vista macroscópico (**C**); fêmea de carnívoro (nesse caso, gata) com placenta lamelar zonária (anular) ou firmemente pregueada (**D**). Cavidade alantoide (1); cavidade amniótica (2); saco vitelino (3); alantocório (4). Nas visualizações com maior ampliação, o lado materno está representado em escuro, o lado fetal é claro, e o complexo areolar-glandular (5) na égua e na porca e as glândulas endometriais (6) na vaca e na gata estão em preto.

Na **placenta cotiledonária** (*placenta multiplex*), tufo de protruções coriônicas (**cotilédones**) se fixam a saliências endometriais pré-formadas (**carúnculas**) (Fig. 14.2B). Cotilédones e carúnculas se combinam para formar as **placentomas**. Na área intercaruncular, um cório liso faz aposição com o epitélio endometrial (fêmeas de ruminantes) (ver Fig. 14.13).

Na **placenta zonária** (*placenta zonaria*), o cório frondoso forma uma faixa ou cintura em torno do equador do saco coriônico (Fig. 14.2D; ver também Fig. 14.17). Fora da cintura, o cório liso se apõe ao epitélio endometrial (carnívoras e martas) (ver Fig. 14.17).

Na **placenta discoide** (*placenta discoidalis*), o cório frondoso forma uma área discoide de fusão com o endométrio (p. ex., mulheres e fêmeas de macaco, camundongo, rato, coelho, cobaia).

Estrutura tridimensional da interface entre tecidos materno e fetal

A capacidade de troca entre os tecidos materno e fetal é ampliada pelo aumento da área de superfície de uma interface pregueada, vilosa ou lamelar (Fig. 14.2). Essa vasta área de contato maternofetal fica ainda mais ampliada por uma superfície celular irregular ou por microvilosidades tanto nas células do trofoblasto como nas células epiteliais endometriais (ver Figs. 14.8, 14.9 e 14.12B).

Na **placenta pregueada**, a superfície de contato fetomaterno é aumentada pela presença de pregas macroscópicas vascularizadas (*plicae*) de magnitude variável e de cristas microscópicas (*rugae*) de altura variável (porcas) (ver Figs. 14.5 até 14.7).

Na **placenta vilosa**, o alantocório forma cotilédones (i. e., vilosidades coriônicas arbóreas com centros mesenquimatosos vasculares que se encaixam nas **criptas carunculares** correspondentes). Em conjunto, as vilosidades e as criptas formam placentomas macroscópicos (fêmeas de ruminantes) ou microscópicos (égua) (ver Figs. 14.11 a 14.13) ou, de forma independente, a árvore vilosa se estende até o espaço sanguíneo intervilloso materno (mulheres).

Na **placentação lamelar**, o trofoblasto do alantocório forma uma rede intercomunicante que envolve o endotélio dos vasos sanguíneos maternos (carnívoras) (ver Fig. 14.18) ou está em contato direto com o sangue materno em canais vasculares revestidos por trofoblasto (fêmeas de rato, camundongo e coelho).

Camadas teciduais da barreira inter-hemal maternofetal

As circulações placentárias fetal e materna estão separadas por camadas teciduais que formam a barreira inter-hemal placentária ou maternofetal. A barreira é uma via de transporte muito seletiva nas trocas maternofetais (Fig. 14.3). O componente fetal da barreira é o tecido coriônico, que é vascularizado por vasos alantoicos, e consiste de três camadas teciduais: endotélio, mesênquima e trofoblasto. O correlato materno consta basicamente de três camadas correspondentes, em ordem inversa: epitélio superficial endometrial, tecido conjuntivo e endotélio.

Embora o número de camadas teciduais do componente fetal seja constante, o número de camadas maternas varia com a espécie. Assim, as placentas são classificadas também com base no número de camadas teciduais uterinas.

Na **placenta epiteliocorial** (*placenta epitheliochorialis*), estão presentes todas as três camadas do componente materno. Esse tipo de placenta é encontrado em porcas, éguas e fêmeas de ruminantes (ver Figs. 14.8, 14.12A e 14.15). Nestas últimas, entretanto, as células trofoblásticas binucleadas migram e se fundem com o epitélio superficial endometrial, e a placenta é designada como **sinepiteliocorial**.

Na **placenta endoteliocorial** (*placenta endotheliochorialis*), o epitélio superficial endometrial e o tecido conjuntivo materno subjacente estão ausentes, e apenas o endotélio separa o sangue materno do trofoblasto. Esse tipo de placenta está basicamente presente em carnívoras e martas (ver Fig. 14.18B).

Na **placenta hemocorial** (*placenta hemochorialis*), todas as três camadas maternas estão ausentes, fazendo com que o trofoblasto fique livremente exposto ao sangue materno. Podem haver até três camadas de trofoblasto (hemotricorial), das quais pelo menos uma é composta por **sinciciotrofoblasto** (fusão de células trofoblásticas em um simplasma). Esse tipo de placenta está presente em mulheres e em fêmeas de rato, camundongo, coelho e cobaia.

Fixação maternofetal e destino dos tecidos maternos no nascimento

O grau em que o endométrio é modificado e as membranas fetais que se fixam no tecido materno determinam a quantidade de tecido uterino que se perde durante o parto. Com base nessa proposta, são identificados dois tipos de placentação corioalantoica: decídua e não decídua (Fig. 14.3).

Na **placenta não decídua**, os componentes fetais se entrelaçam com o tecido uterino relativamente intacto, do qual se separam sem grande perda de endométrio. A placentação epiteliocorial (ungulados) é um exemplo de placentação não decídua.

Nas **placentas decíduas**, a parte transformada do estroma endometrial, a **decídua**, é eliminada junto as membranas fetais após o parto.

NUTRIÇÃO DO EMBRIÃO

O principal princípio fisiológico da placenta corioalantoica é a troca substancial entre os sangues materno e fetal. A substância que nutre o embrião em desenvolvimento é denominada **embriótrofo**. A parte do embriótrofo contribuída pelo sangue materno é o **hemótrofo**, enquanto as secreções glandulares uterinas e fragmentos celulares formam o **histótrofo**. Os nutrientes, tanto do hemótrofo como do histótrofo, são absorvidos pelo trofoblasto.

O histótrofo nutre a cria antes da implantação. Durante a gestação, essa substância está presente em **aréolas**, que são indentações do cório opostas às aberturas das glândulas endometriais. As aréolas estão dispersas na placenta difusa de porcas e éguas ou estão localizadas no cório liso das placentas das fêmeas de ruminantes. Na placenta dos carnívoros, histótrofo é encon-

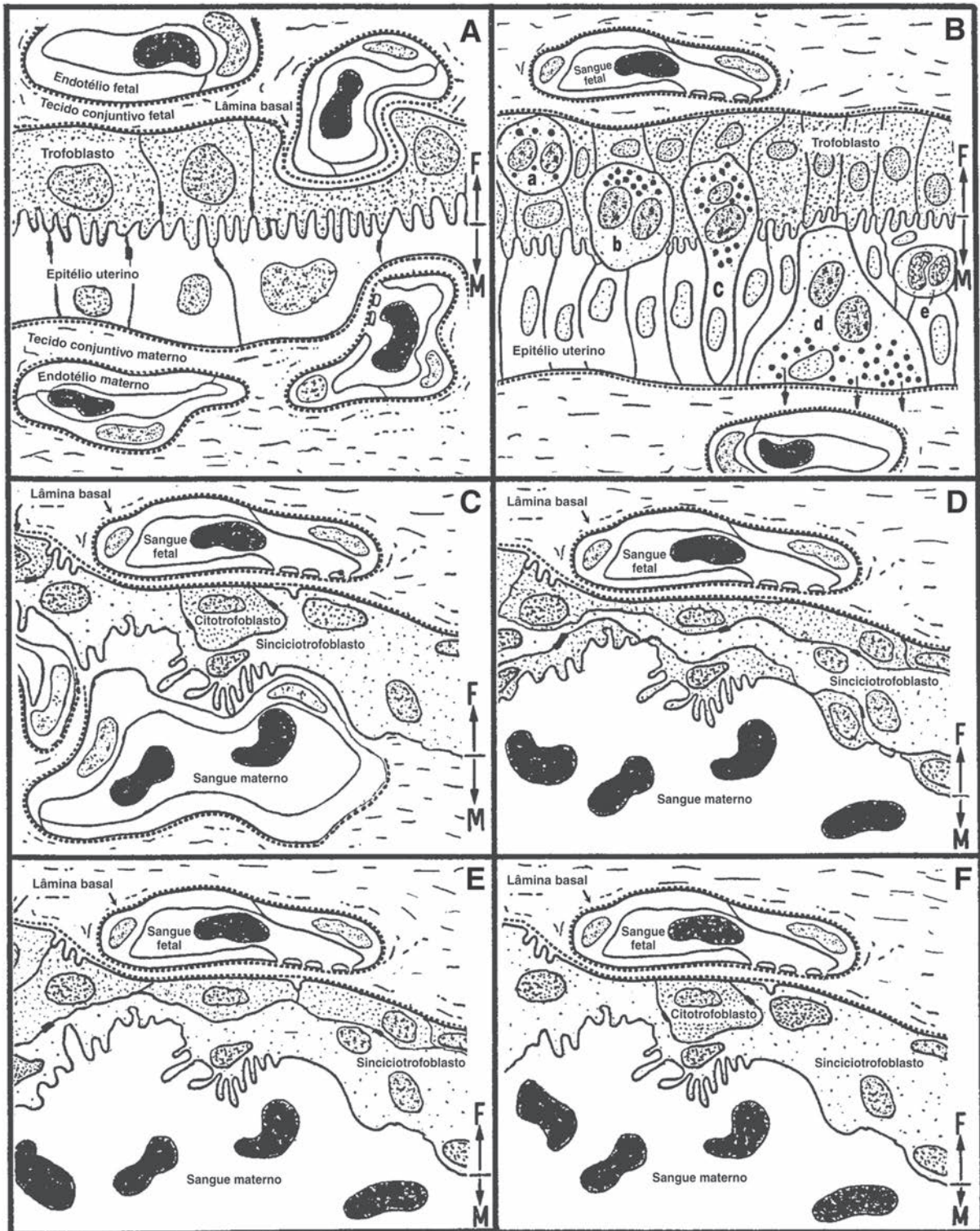


FIGURA 14.3 Ilustrações esquemáticas das camadas teciduais da barreira inter-hemal maternofetal da placenta, além de componentes fetais do alantócório (F) e componentes maternos (M). Dependendo da espécie, ocorre redução dos componentes maternos, ilustrada nesta figura pelas etapas (A-F) até que o trofoblasto do cório entre em contato direto com o sangue materno. Também são mostradas diferenças interespecíficas no trofoblasto. Os diferentes tipos placentários e espécies correspondentes são: **A.** Epiteliocorial – porca, égua. **B.** Sinepiteliocorial – fêmeas de ruminantes (a-e mostram a migração de células trofoblásticas binucleadas [a, b], fusão da célula binucleada com a célula epitelial uterina [c], célula híbrida maternofetal [d], que secreta o conteúdo granular [setas] no estroma materno, e célula híbrida degenerativa [e]). **C.** Endoteliocorial – carnívoros (cadela, gata). **D.** Hemotricorial – fêmeas de rato, camundongo. **E.** Hemodiorcial – fêmea de coelho. **F.** Hemomonocorial – mulher, fêmea de cobaia. (Modificada de Leiser R, Kaufmann P. Placental structure: in a comparative aspect. *Exp Clin Endocrinol* 1994;102:122-134.)

trado na zona juncional; é tipicamente observado no complexo areolar-glandular na placenta difusa, assim como em relação ao cório liso na placenta cotiledonária (Fig. 14.2).

Depois de uma implantação bem-sucedida, o embrião é nutrido por hemótrofo, metabólitos que atravessam a barreira placentária provenientes da circulação materna.

VASCULARIDADE E CIRCULAÇÃO DA PLACENTA

Os dois sistemas circulatórios sanguíneos das placentas epiteliocorial e endoteliocorial sempre permanecem morfologicamente separados por um número de camadas de tecido que depende da espécie (ver Camadas teciduais da barreira inter-hemal materno-fetal, na p. 282). Em placentas hemocoriais, os vasos uterinos estão ausentes da barreira placentária, e o sangue flui através de túbulos trofoblásticos ou espaços intervilosos (lacunas). Seja qual for o tipo de placenta corioalantoica, trofo-

blasto e endotélio fetal estão sempre presentes na barreira inter-hemal placentária (Fig. 14.3).

Na parte materna da placenta, o sangue circulante está contido em vasos ou banha diretamente o trofoblasto. Os vasos uterinos também formam **hematomas placentários** por causa da degeneração local do tecido endometrial. Os hematomas são depósitos de sangue materno estagnado entre o epitélio endometrial e o trofoblasto em carnívoros e ruminantes (ver Fig. 14.17).

Os capilares placentários fetais possuem lúmens menos calibrosos em comparação com os capilares maternos (ver Fig. 14.8); os dois tipos de capilares são parcialmente fenestrados e circundados por lâminas basais (Fig. 14.3; ver também Fig. 14.18B).

A irrigação de sangue oxigenado para a porção materna da placenta é derivada da artéria uterina, fazendo anastomoses desde as artérias ovariana e vaginal. As artérias ficam dilatadas durante a prenhez e seus capilares placentários se desenvolvem em uma arquitetura específica para espécie que reflete a estrutura tridimensional interna da placenta (Fig. 14.4; ver também Fig. 14.11B). A parte materna da placenta é drenada por veias uterinas.

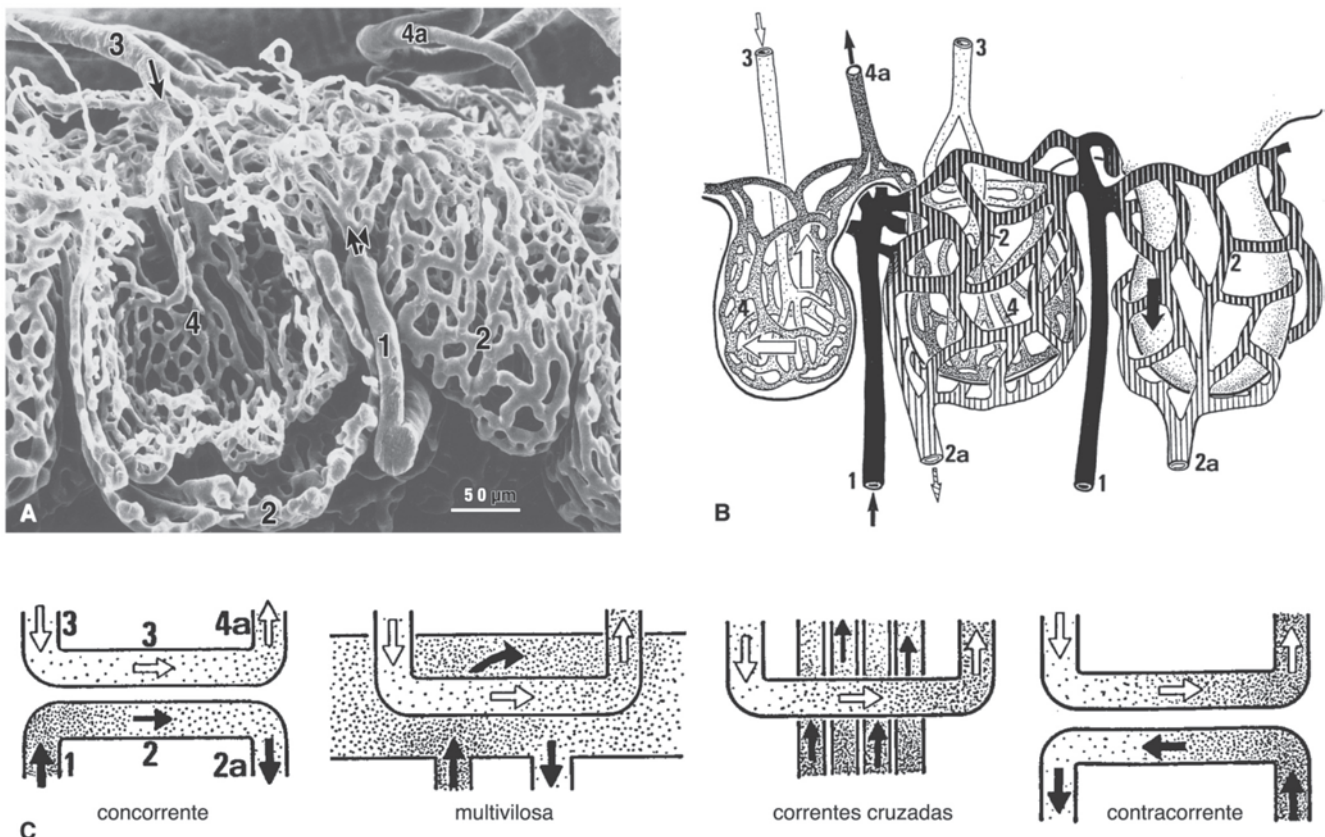


FIGURA 14.4 Molde vascular materno e fetal combinado (A), esquema correspondente de vasos sanguíneos da placenta de porca no 99º dia de prenhez (B) e padrões idealizados de fluxo sanguíneo placentário (C). As arteríolas maternas (1) avançam para o topo das cristas maternas, onde se ramificam nas redes capilares maternas (2), que são drenadas por vênulas (2a). As arteríolas fetais (3) podem ser acompanhadas até as redes capilares fetais (4), as quais exibem saídas através das vênulas fetais (4a). As setas grandes em B demonstram uma mistura da inter-relação dos fluxos sanguíneos de correntes cruzadas (setas pretas/verticais versus brancas/horizontais) e de contracorrente (setas pretas/verticais versus brancas/verticais) na porca. O esquema em C demonstra, da esquerda para a direita, o fluxo sanguíneo de quatro tipos de trocas placentárias diferentes ligadas a espécies típicas: concorrente (teórica), multivlosa (mulher), de correntes cruzadas (gata) e contracorrente (fêmea de cobaia). A densidade de pontos negros nas vênulas fetais (4a) ilustra a eficiência dos diversos trocadores nas trocas por difusão (p. ex., oxigênio). A: x 260. (C: De Dantzer V, Leiser R, Kaufmann P, et al. Comparative morphological aspects of placental vascularization. *Trophoblast Res* 1988;3:235.)

Os vasos placentários fetais absorvem oxigênio e nutrientes da circulação materna, e liberam produtos inúteis. Para facilitar as trocas, os diferentes sistemas circulatórios placentários possuem fluxos multivilosos, de correntes cruzadas e de contracorrente entre os vasos alantóides e uterinos; embora seja o menos eficiente, o sistema de trocas concorrentes é apenas teórico (Fig. 14.4). É importante notar também que as veias fetais deixam a placenta em aposição com a origem das arteríolas uterinas, o que aumenta a capacitação de troca. Os capilares subjacentes ao epitélio materno e o trofoblasto se dobram e dilatam. Esse dobramento dos vasos proporciona uma tensão de fluxo que promove crescimento vascular por meio da interação com hormônios e citocinas. A dilatação dos vasos sanguíneos retarda o fluxo sanguíneo, aumentando a possibilidade para a troca ativa de nutrientes.

A placenta do saco vitelino, quando presente, recebe sangue desoxigenado das artérias onfalomesentéricas, que originam-se na aorta abdominal. Em seguida, o sangue oxigenado é retornado ao coração pelas veias onfalomesentéricas.

A parte fetal da placenta corioalantoica recebe sangue desoxigenado das artérias umbilicais pareadas, as quais têm origem na aorta caudal, e retorna sangue oxigenado através das veias umbilicais. A veia umbilical esquerda transporta sangue para o coração através do fígado e da veia cava caudal, enquanto a veia direita sofre involução no feto.

CÉLULAS ESPECIALIZADAS DA PLACENTA

Células decíduas são células especializadas derivadas de fibroblastos no endométrio. Elas podem se desenvolver na placenta endoteliocorial de carnívoros (ver Fig. 14.18A) e estão sempre presentes nas placentas hemocoriais. Essas células são grandes e arredondadas ou poliédricas; estão sujeitas a consideráveis variações entre espécies em termos de tamanho, conteúdo (lipídio, glicogênio, hormônios e fatores de crescimento) e estrutura.

O trofoblasto (epitélio simples que forma a parede do blastocisto) possui muitas funções diferentes, as quais consistem em absorção, troca de metabólitos e síntese de hormônios e outras substâncias transmissoras de sinal. Essa diversidade se reflete na complexa estrutura das células consideradas de forma individual e nos tipos celulares desenvolvidos por diferenciação (ver Placenta da porca, a seguir, como exemplo de espécie). A célula trofoblástica discreta é denominada **citotrofoblasto** (Fig. 14.3). Outra forma de diferenciação é a **célula trofoblástica binucleada**, ou célula gigante, encontrada em fêmeas de ruminantes e éguas (ver Figs. 14.14 e 14.15). Se muitas células trofoblásticas se fundirem, elas formarão um **sinciotrofoblasto** (Fig. 14.3; ver também Fig. 14.18). Quando estão presentes tanto citotrofoblastos como sinciotrofoblastos (carnívoros), a forma celular é primitiva, ao passo que a forma sincicial é mais diferenciada com relação ao desenvolvimento de organelas. A presença de células trofoblásticas binucleares ou multinucleares corresponde à crescente invasão do endométrio. Em fêmeas de ruminantes e em éguas, ocorre um grau relativamente baixo de invasão em presença de células binucleadas, em comparação com a grande invasão endometrial dos sinciotrofoblastos multinucleados em fêmeas de carnívoros, roedores e primatas.

MUDANÇAS DURANTE A PLACENTAÇÃO

Durante toda a gestação, a placenta muda continuamente de tamanho, forma e estrutura interna. Após a implantação, a placenta cresce em uma velocidade rápida, embora diminua de forma gradual, e pode estar sujeita a uma pequena involução antes do termo. Rearranjos no nível celular se refletem em apoptose (morte celular programada) e na atividade mitótica. Além disso, a barreira física entre os sistemas circulatórios materno e fetal sofre progressiva atenuação com o passar do tempo (para detalhes, ver a seguir *Relações entre função-estrutura*).

RELAÇÕES ENTRE FUNÇÃO-ESTRUTURA

As diferenças estruturais nos diversos tipos de placenta não indicam necessariamente diferenças em função. Em síntese, o mecanismo de transferência dos gases respiratórios (i. e., oxigênio e dióxido de carbono sob pressão de gradiente) é a difusão simples. Portanto, a distância de difusão através da barreira inter-hemal possui a maior importância. Capilares, tanto no lado fetal como no lado uterino da placenta, aproximam-se e indentam os respectivos epitélios durante a gestação (Fig. 14.3; ver também Fig. 14.8). Por conseguinte, apesar de um número variável de camadas na barreira inter-hemal, a barreira de difusão sofre adelgaçamento até 2 μm , que é similar para a maioria das espécies.

A membrana plasmática, com sua variedade de receptores, é uma estrutura importante no transporte celular. Ela regula a absorção celular e a transferência de nutrientes, bem como exporta componentes metabólicos inúteis. Como partes da barreira placentária, as membranas plasmáticas estão presentes apenas no epitélio e no endotélio. Para atravessar uma célula (ou sincício), determinada substância deve atravessar tanto a membrana plasmática apical como a membrana plasmática basal. Portanto, as funções de barreira placentária seletiva e de transporte são criticamente dependentes do número e da atividade das membranas plasmáticas a serem atravessadas.

Em geral, há uma preferência direcional da mãe para o feto quando se trata de elementos inorgânicos importantes (p. ex., cálcio, fósforo, iodo e ferro). Essa característica é especialmente verdadeira para o ferro, uma vez que não ocorre transferência retrógrada desse mineral do feto para a mãe. No entanto, em espécies diferentes a transferência de ferro ocorre por mecanismos distintos. Em carnívoros, e em menor extensão em ruminantes, o ferro é absorvido da hemoglobina do sangue em hemorragias maternas. Na porca e na égua e também, até certo ponto, em ruminantes, a fonte de ferro é um complexo glicoproteico secretado pelas glândulas endometriais. O trofoblasto absorve ferro da transferrina materna circulante na placentação hemocorial. Cálcio é transferido em diferentes regiões das membranas fetais, dependendo da espécie. Em porcas, a transferência ocorre através da barreira inter-hemal pregueada da região inter-areolar, enquanto em vacas acontece na região intercotiledonária e na égua, através dos complexos areolares-glandulares por um mecanismo diferente daquele para o ferro.

A hemoglobina do embrião em crescimento contém tipos diferentes de cadeias polipeptídicas durante fases diferentes de

desenvolvimento. Os eritrócitos mais jovens (nucleados) do mesoderma do saco vitelino apresentam hemoglobina embrionária. Mais tarde na vida intrauterina, os eritrócitos hepáticos e esplênicos transportam hemoglobina fetal e, próximo ao nascimento, ocorre uma mudança gradual para as células da medula óssea com hemoglobina adulta. As hemoglobinas embrionária e fetal possuem maior afinidade pelo oxigênio do que a hemoglobina adulta; portanto, são mais eficientes na extração do oxigênio, o qual se difunde através da barreira placentária. Essa diferença é uma adaptação para a vida intrauterina com baixa pressão de oxigênio.

Proteínas maternas de alto peso molecular, como a imunoglobulina G, que protege os neonatos contra doenças infecciosas, contorna de maneira suficiente algumas barreiras placentárias. As proteínas atravessam as barreiras em placentas endoteliocoriais com hematomas e placentas hemocoriais, mas não conseguem fazê-lo em placentas epiteliocoriais, embora algumas proteínas possam ser transferidas em hematomas nas fêmeas de ruminantes. Portanto, neonatos de espécies com placentas epiteliocoriais dependem por completo das imunoglobulinas presentes no colostro ingerido logo após o parto quando o epitélio no trato intestinal está temporariamente permeável a essas grandes moléculas.

Os tecidos placentários exibem um grau muito elevado de expressão de vários genes. O trofoblasto placentário secreta hormônios, como, gonadotropina coriônica (égua), lactógeno placentário (ruminantes), estrógenos e progesterona. Durante a prenhez, a placenta também produz amplo espectro de outros fatores para a regulação da atividade metabólica, crescimento e mudanças estruturais (fatores parácrinos). Esses fatores são utilizados ou promovidos por mecanismos diferentes entre as espécies para regular a gestação e completar a placentação bem-sucedida.

DIFERENÇAS ENTRE ESPÉCIES

O início da placentação e a duração da gestação variam de modo considerável em diferentes espécies (Quadro 14.1).

Porca

Nos estágios iniciais, o saco vitelino é excepcionalmente grande e bem vascularizado; seu desenvolvimento máximo ocorre

QUADRO 14.1 Implantação e gestação em animais domésticos

	Início da implantação (dia)	Tempo de gestação (dias)
Cadela	17-18	58-63
Gata	12,5-14	63-65
Égua	35-40	329-345
Porca	13-14	112-115
Vaca	16-18	279-285
Ovelha	15-20	144-152

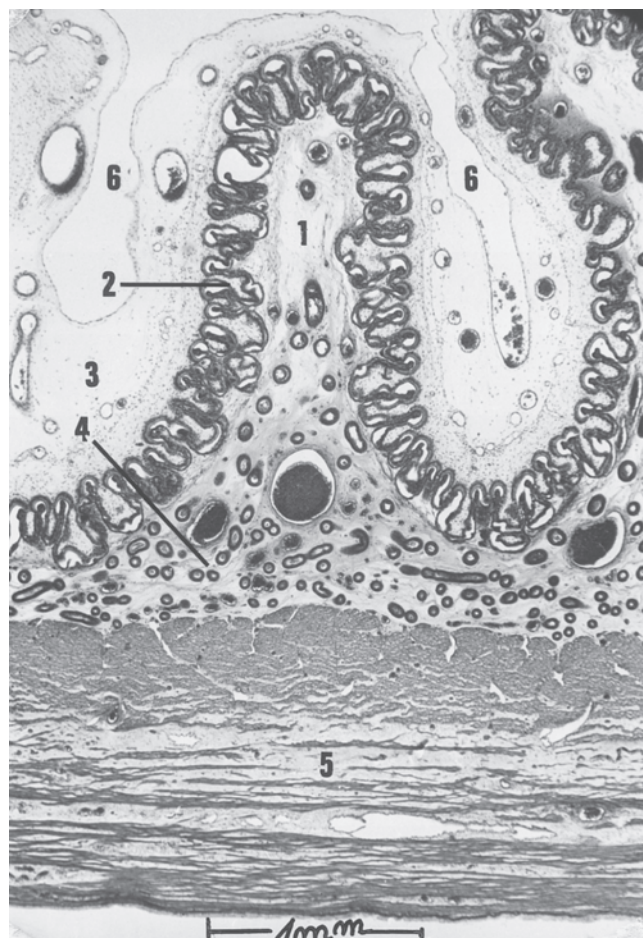


FIGURA 14.5 Secção longitudinal de corno uterino com placenta (porca), final da parte média da gestação. Pregue (*plica*) primária do endométrio (1); *rugae* (2); pregue do alantocório (3); endométrio com glândulas (4); miométrio (5); cavidade alantoide (6) (× 20). (Cortesia de A. Hansen.)

por volta do 20º dia. Uma placenta coriovitelina de extensão pouco significativa é formada, mas desaparece enquanto o saco vitelino diminui de tamanho de maneira rápida.

A placenta corioalantoica é difusa, pregueada, epiteliocorial e não decídua (Fig. 14.5). O saco coriônico fusiforme adere ao endométrio ao longo de toda a sua área, exceto nas extremidades avasculares e sobre as aberturas das glândulas uterinas, nas quais se formam complexos areolar-glandulares (Figs. 14.2, 14.6 e 14.7).

O blastocisto passa por um processo de alongamento extremamente rápido do 10º para o 12º dia. Essa estrutura muda de uma esfera com cerca de 2 mm de diâmetro para um “filamento” oco membranoso que possui por volta de 100 cm de comprimento. No 12º ao 14º dia, a migração de vários blastocistos é completada e eles ficam regularmente distribuídos nos dois cornos uterinos ao longo do lado mesometrial. A placentação começa perto do embrião, no qual o endométrio forma proliferações epiteliais cobertas por formações semelhantes a capuz correspondentes ao cório no 13º ao 14º dia; esse processo promove um efeito de fixação até as microvilosidades interdigitantes começarem a se desenvolver entre o epitélio uterino e o trofoblasto no 15º dia.

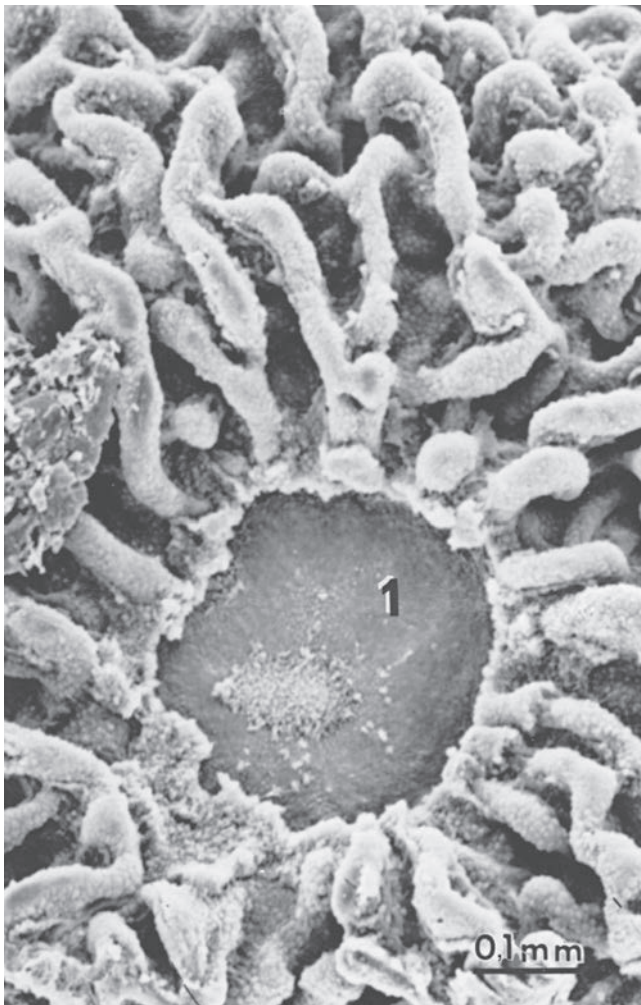


FIGURA 14.6 Parte matema da placenta de porca desde a metade da gestação após a separação do lado fetal, para ilustrar o lado materno de uma aréola (1) com algum acúmulo de leite uterino revestindo a abertura da glândula uterina. As rugas maternas se irradiam em torno da aréola e o arranjo paralelo pode ser discernido na parte superior da fotografia. Essas rugas são complementares das fossas fetais entre as rugas fetais. (ver Fig. 14.7) ($\times 90$). (De Dantzer V. *Scanning electron microscopy of exposed surfaces of the porcine placenta*. Acta Anat 1984;118:96.)

A área de contato coriônico-endometrial aumenta cerca de três vezes pelas pregas (*plicae*) circulares divididas e primárias macroscópicas. As pregas são estáveis no lado materno, mas instáveis no lado fetal ao acompanharem de forma passiva as pregas endometriais existentes (Figs. 14.2C e 14.5). Quando o saco coriônico inteiro estiver estendido, medirá aproximadamente três vezes o comprimento do endométrio correspondente, pregueado de maneira permanente. As pregas microscópicas formam rugas separadas por fossas que são permanentes tanto no lado materno como no lado fetal. A princípio, essas pregas são irregulares; mais tarde, evoluem até formar rugas circulares mais regulares (Figs. 14.5, 14.6 e 14.7). No final da gestação, as rugas circulares se subdividem ainda mais e, por sua vez, formam protrusões bulbosas. Os pregueamentos microscópicos aumentam a área de troca em aproximadamente quatro vezes. As células epiteliais uterinas e trofoblásticas possuem microvilosidades interdigitantes, que



FIGURA 14.7 Superfície complementar à Figura 14.6 do alantocório de porca a partir da metade da gestação, com uma aréola fetal de dimensões médias (1) com vilosidades. As rugas coriônicas que se irradiam desde sua periferia se fundem com rugas coriônicas paralelas depois de uma curta distância ($\times 50$). (De Dantzer V. *Scanning electron microscopy of exposed surfaces of the porcine placenta*. Acta Anat 1984;118:96.)

aumentam a área de trocas em cerca de 10 vezes (ver Fig. 14.9). Em geral, com os pregueamentos e as modificações da superfície, a área de superfície total aumenta por volta de 120 vezes.

As células epiteliais uterinas se diferenciam enquanto o revestimento trofoblástico que reveste as fossas coriônicas forma arcadas de epitélio colunar alto em aposição com o epitélio colunar baixo no topo das rugas endometriais. As células epiteliais uterinas e coriônicas restantes são do tipo cuboide ou plano (Fig. 14.8).

À medida que a gestação prossegue, capilares alantóides e uterinos indentam as partes das rugas respectivas, nas quais o epitélio endometrial e o trofoblasto são baixos. Assim, o tecido conjuntivo interposto entre os capilares e os epitélios se reduz às lâminas basais (Figs. 14.3A e 14.9). Em estágios avançados, a espessura da membrana inter-hemal pode ser inferior a 2 μ m, consistindo em seis camadas, das quais quatro são celulares (Fig. 14.8).

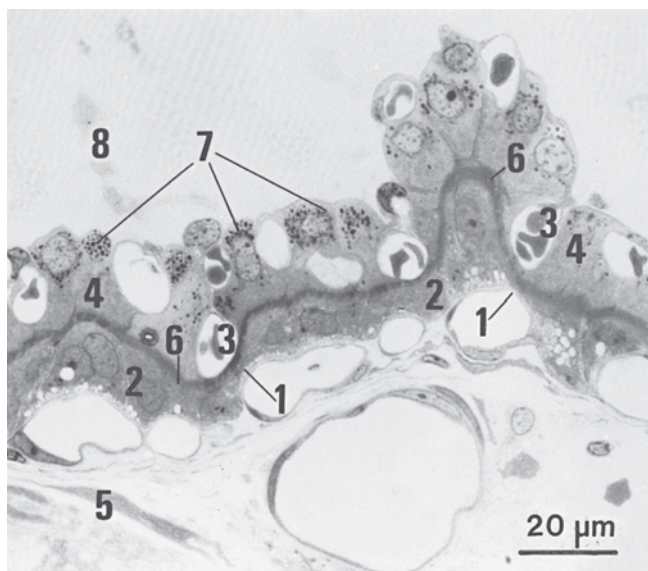


FIGURA 14.8 Detalhe de prega placentária (porca) no 99º dia de prenhez; fixação por perfusão desde o lado materno. A distância da barreira placentária fica encurtada por capilares endometriais (1) que indentam o epitélio uterino (2) e por capilares fetais (3) que indentam o trofoblasto (4). Tecido conjuntivo uterino (5); borda das microvilosidades interdigitantes (6); corpos densos característicos em células trofoblásticas (7); mesênquima fetal (8). Secção em Epon, fixação por perfusão desde o lado materno ($\times 660$).

As células epiteliais uterinas contêm núcleos esféricos com pequenos nucléolos. Há predomínio de retículo endoplasmático rugoso (RER), o complexo de Golgi é extenso e pequenas mitocôndrias estão dispersas no citoplasma (Fig. 14.9). Numerosos lisossomos são característicos nas células epiteliais maternas.

As células do trofoblasto possuem núcleos arredondados com nucléolos distintos. O RER ocorre principalmente na parte basal das células, entremeadado com lisossomos e corpos elétron-densos positivos para ácido periódico de Schiff, indicando elevada atividade metabólica e secretória. Logo após o 80º dia da gestação, também são observados agregados de retículo endoplasmático liso (REL) tanto basal como lateralmente nas células; sua ocorrência tem correlação com intensa síntese de estrógenos. A evidência de elevada atividade endocítica fica indicada pelas mitocôndrias apicais localizadas entre vesículas e depressões revestidas, endossomos tubulares e corpos multivesiculares (Fig. 14.9).

O complexo areolar-glandular é macroscopicamente visível na forma de pequenas vesículas opalescentes, as aréolas, que contêm histótrofo (Figs. 14.2C, 14.6 e 14.7). As aréolas maternas são cúpulas rasas de superfície lisa que circundam as aberturas das glândulas uterinas (Fig. 14.6). As aréolas fetais são estruturas em forma de roseta compostas de vilosidades (Fig. 14.7). O histótrofo, composto de produtos secretórios e de material celular degenerativo, acumula-se nas aréolas entre os epitélios uterino e fetal no espaço intermicroviloso. A principal transferência de ferro da mãe para o feto ocorre através do complexo areolar-glandular. As glândulas uterinas do complexo secretam uma glicoproteína que contém ferro, uteroferrina, a qual é por conseguinte absorvida pelo trofoblasto areolar e transferida para a rede capilar fetal subjacente. Os complexos areolar-glandulares também participam na transferência de vitamina A (retinoides).

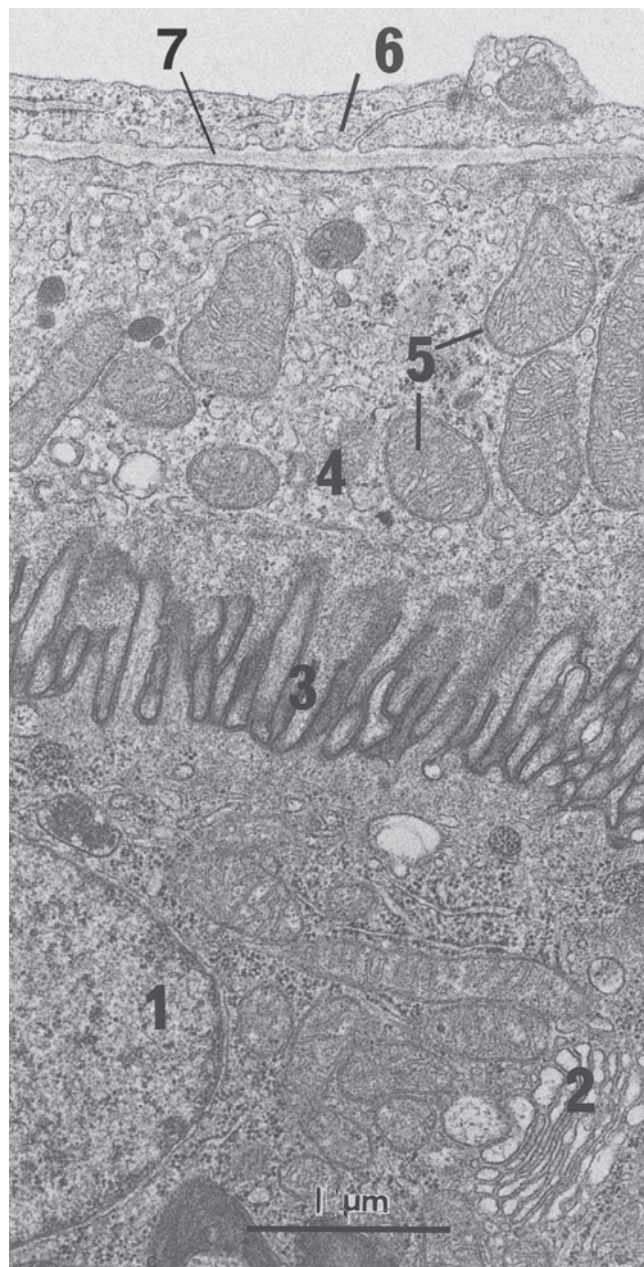


FIGURA 14.9 Micrografia eletrônica de transmissão da placenta da porca ilustrando as microvilosidades interdigitantes entre o epitélio materno e o trofoblasto, assim como a acumulação de mitocôndria no trofoblasto junto à área de trocas apicais. Núcleo de uma célula epitelial materna (1); complexo de Golgi (2); microvilosidades interdigitantes (3); trofoblasto (4); mitocôndrias (5); endotélio de capilar fetal (6); lâminas basais (7) ($\times 21.000$).

A relação de fluxos sanguíneos entre as circulações materna e fetal na porca é uma mistura de corrente cruzada e contracorrente (Fig. 14.4). As trocas através da barreira placentária da porca atingem metade da eficiência em comparação com outras espécies descritas neste texto.

Égua

Na égua, um grande saco vitelino está presente 3 semanas após a inseminação; essa estrutura irá representar um meio de intercâmbio fetomaterno importante. A placenta temporária é composta de uma parte avascular da parede do saco vitelino e, na zona

marginal, uma placenta coriovitelina. Por volta do final da sexta semana, já ocorreu a mudança da circulação vitelina para alantoide na placenta, e o saco vitelino, embora persista até o termo, passará por gradual involução (Fig. 14.10A).

A placenta corioalantoica da égua é difusa, vilosa, epiteliocorial e não decídua. O embrião emerge da zona pelúcida no 8º a 9º dia e, em seguida, fica completamente encapsulado em uma cápsula de glicoproteína acelular, que persistirá pelo menos até o 21º dia.

Embora o blastocisto equino se torne fixo em posição no útero em torno do 16º dia, as vilosidades alantocoriônicas não ficam agregadas em tufos, denominados **microcotilédones**, até por volta do 60º dia. Assim, o conceito permanece esférico e repousará não fixo no lúmen uterino, mantido no lugar meramente por um pronunciado aumento no tono uterino, até o 50º dia.

Na junção do alantocório em desenvolvimento com o saco vitelino em regressão, o cório forma uma **cintura coriônica** anular que consiste em projeções do trofoblasto em rápida proliferação. Entre o 36º e 38º dia, as células trofoblásticas da cintura se tornam binucleadas e começam a invadir o endométrio por meio de movimentos ameboides. Essas células destroem o epitélio uterino quase por completo e se implantam no estroma endometrial, no qual formam **cálices endometriais** (Fig. 14.10). Os cálices medem de alguns milímetros até cerca de 5 cm de diâmetro. O epitélio endometrial passa por uma rápida regeneração, e as células dos cálices subjacentes ficam aglomeradas de uma maneira densa entre as glândulas uterinas alimentadas pela vasculatura endometrial relativamente escassa. As células dos cálices crescem, resultando em grandes células poliédricas com dois núcleos e predomínio de REr. As células dos cálices funcionam como glândula endócrina e elaboram gonadotropina coriônica equina (eCG), que ajuda a estabilizar a função hormonal dos corpos lúteos e pode ser utilizada no diagnóstico de prenhez.

Os cálices endometriais eventualmente se tornam circundados por leucócitos, que invadem e destroem as células dos cálices quando inicia-se o processo de degeneração após cerca de 80 dias de gestação. Do 120º ao 150º dia, os restos celulares são rejeitados. Esse processo coincide com a regressão dos corpos lúteos primário e secundário (formados de maneira concomitante com a formação dos cálices), e após essa etapa a placenta assume a produção de progesterona em nível reduzido. Depois do descolamento da parede uterina, os cálices são encapsulados por pregas coriônicas e formam bolsas alantocoriônicas. Do mesmo modo, corpos ovais achatados de origem ainda em discussão (os chamados **hipomanes**) flutuam livremente no líquido alantoide.

Tufos alantocoriônicos fetais (microcotilédones) e criptas endometriais maternas complementares começam a se desenvolver após o início da formação dos cálices endometriais (38º a 40º dia) e por volta do 150º dia, a placenta microcotiledonária típica se formou sobre toda a superfície do endométrio (Fig. 14.2A). Os tufos fetais, com um sistema capilar denso (Fig. 14.11B) e as criptas correspondentes formam unidades placentárias conhecidas como **microplacentomas** (Fig. 14.11A). Os complexos areolar-glandulares estão localizados entre esses microplacentomas, e as aréolas circundam a base da parte fetal dos microplacentomas. Produtos secretórios glandulares uterinos são liberados na cavidade areolar entre o epitélio endometrial e as células trofoblásticas que revestem as vilosidades areolares; consequentemente, esses

epitélios não fazem contato íntimo (Fig. 14.11A). A transferência de ferro e cálcio da mãe para o feto ocorre nos complexos areolar-glandulares.

Nos microcotilédones, as vilosidades fetais consistem em mesênquima vascular revestido por trofoblasto (Fig. 14.12A). As vilosidades se encaixam em criptas revestidas com epitélio colunar simples uterino de altura variável. As criptas estão separadas por septos e são compostas por tecido conjuntivo uterino vascular. É possível observar indentações de capilares para o trofoblasto e epitélio materno mais para o final da prenhez.

Células epiteliais uterinas se coram pouco (Fig. 14.12A). As células trofoblásticas são ligeiramente mais escuras e apresentam um REr mais compacto. O REL está bem desenvolvido nas células dos dois epitélios, porém é mais proeminente no trofoblasto, refletindo a elevada síntese de esteroides, sobretudo estrógenos e progesterona. A superfície apical do trofoblasto e das células epiteliais uterinas exibe microvilosidades que interdigitam e formam uma borda escura, tanto ao microscópio ótico como ao microscópio eletrônico (Fig. 14.12). Nos estágios mais avançados da gestação, antes do descolamento da placenta após o parto, uma apoptose local do epitélio trofoblástico e criptal é indicada pelo citoplasma epitelial de coloração escura e pela presença de *debris* celulares.

Vaca

Inicialmente, o saco vitelino apresenta uma área vascular bastante considerável, formando uma placenta coriovitelina funcional. O saco vitelino é superado de forma rápida pelo alantoide e, depois de 3 semanas, começa a degenerar.

A placenta corioalantoica é cotiledonária, vilosa, epiteliocorial do subtipo sinepiteliocorial e não decídua. O blastocisto alongado se implanta junto ao embrião no 18º a 19º dia, avançando de maneira gradual pela periferia. Nas áreas intercotiledonárias, a camada trofoblástica forma papilas que se estendem pelas aberturas das glândulas uterinas, possivelmente funcionando como mecanismo de fixação. A fixação pelas papilas ocorre até o 21º dia. No 22º, o blastocisto se estende de forma equitativa pelos dois cornos uterinos e, por volta do 27º dia, já terá se estabelecido um contato íntimo geral entre as células trofoblásticas e o epitélio materno, por meio de microvilosidades interdigitantes. No 32º a 34º dia inicia-se uma firme conexão maternofetal. Ocorre formação de vilosidades simples a partir de áreas do saco coriônico em contato com estruturas convexas elevadas do endométrio materno (**carúnculas**). As vilosidades coriônicas simples se ramificam, formando **cotilédones** (Fig. 14.13B), que se projetam no interior das criptas da carúncula (Fig. 14.13A). A haste de fixação da carúncula contém vasos sanguíneos maternos. Não há abertura de glândulas uterinas na carúncula. Em conjunto, o cotilédone fetal e a carúncula materna formam a estrutura coletiva, o **placentoma** (Fig. 14.13A). Durante a gestação, os placentomas crescem cerca de 5.000 vezes, mas sofrem ligeira involução próximo ao termo da gestação.

As vilosidades coriônicas do cotilédone consistem em mesênquima vascular revestido por uma camada simples de células trofoblásticas. O trofoblasto contém células colunares ou células mononucleares de forma irregular e grandes células binucleadas (Fig. 14.14). As **células mononucleares** possuem núcleos esféricos ou de forma irregular com grandes nucléolos. Além disso, as

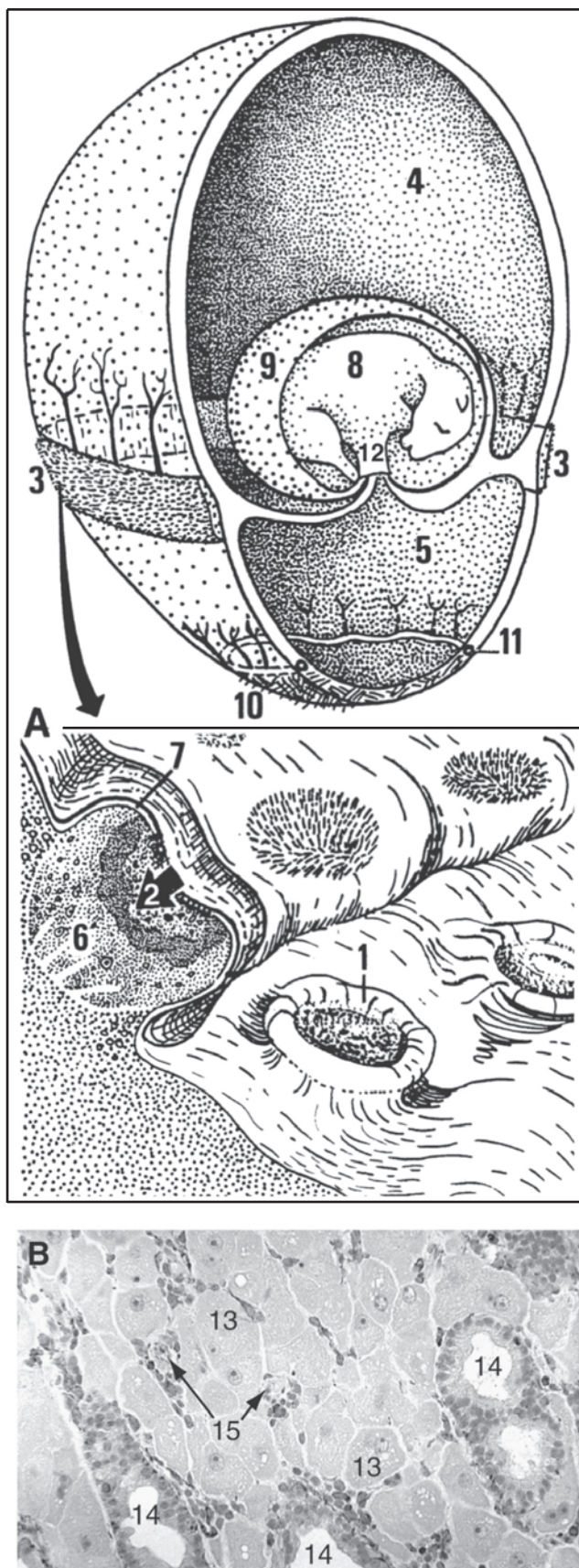


FIGURA 14.10 Cálices endometriais (égua), 47 dias de prenhez.

A. Ilustrações esquemáticas gerais de conceito com sua cintura coriônica (ao alto) e detalhe com o cório parcialmente separado do endométrio (abaixo). A formação dos cálices endometriais (1) se deve à migração das células trofoblásticas (2) desde a cintura coriônica (3) – localizada entre o alantoide (4) e o saco vitelino (5) – até o estroma endometrial (6). Lúmen uterino (7); feto jovem (8); alantoâmnio (9); placenta coriovitelina (10) marginada pelo seio terminal (11); cordão umbilical (12). **B.** Secção histológica de um estágio mais avançado do cálice endometrial mostrando as grandes células dos cálices endometriais (13), glândulas uterinas (14) e alguns vasos maternos (15) ($\times 330$). (Cortesia de A. C. Enders.)

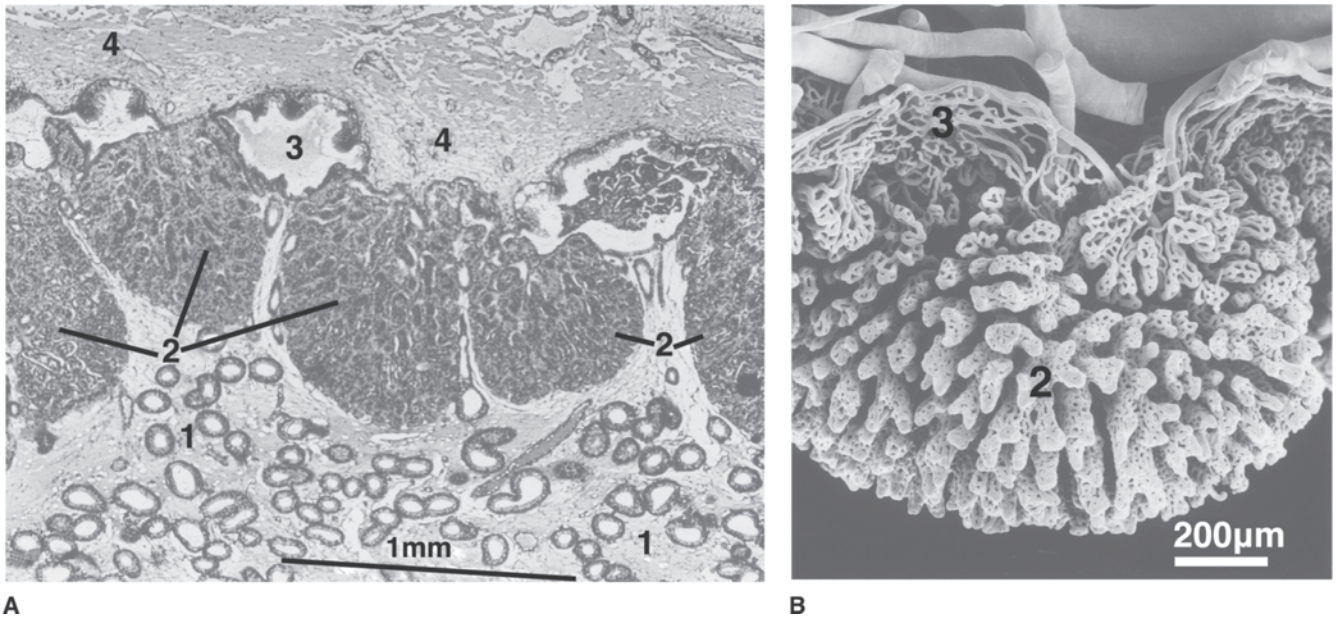


FIGURA 14.11 Secção transversal histológica de placenta de égua (**A**) e microscopia eletrônica de varredura do molde vascular correspondente revelando a rede capilar fetal de um microcotilédone (**B**). **A.** Endométrio com glândulas uterinas (1); microplacentomas (2); auréola (3); mesênquima coriônico (4). **B.** A fina rede capilar das vilosidades fetais de um microcotilédone (2) e a rede mais frouxa na aréola fetal (3). **A:** $\times 40$; **B:** $\times 60$. (**A:** De Björkman N. *An Atlas of Placental Fine Structure*. Baltimore: Williams e Wilkins, 1970. **B:** De Dantzer V, Leiser R. Areola-gland subunits in the epitheliochorial types of placentae from horse and pig. *Micron Microscopa Acta* 1992;23:79-80.)

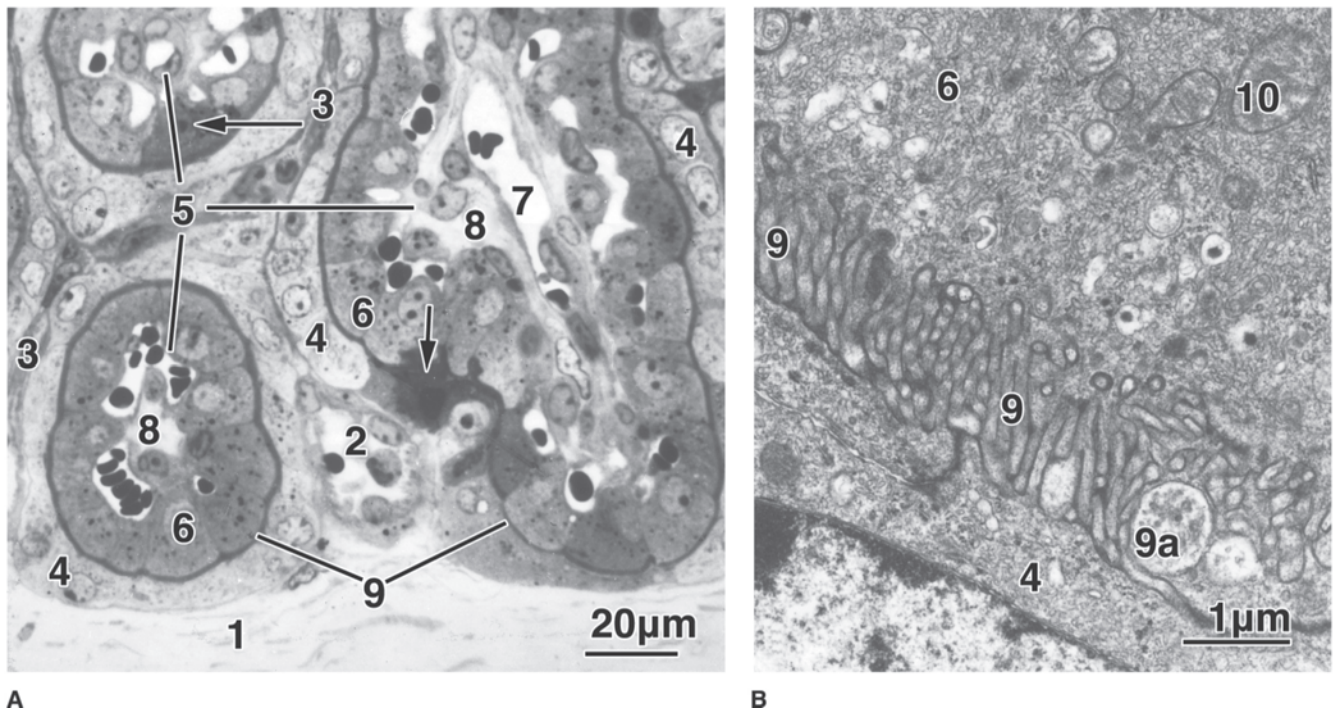


FIGURA 14.12 Microscopia óptica de secção de microplacentoma em Epon (**A**) e microscopia eletrônica de transmissão (**B**) de barreira inter-hemal (égua). **A.** Tecido conjuntivo endometrial (1); capilar materno (2); septo materno (3); epitélio uterino (4); vilosidades coriônicas (5); trofoblasto (6); capilar fetal (7); mesênquima fetal (8); borda das microvilosidades (9). As partes escuras do trofoblasto e do epitélio uterino (setas) são aparentemente submetidas à apoptose. **B.** Detalhe do epitélio uterino (4) e trofoblasto (6) mostrando as microvilosidades interdigitantes complementares (9) em estreita associação a um corpo multivesicular (9a); no trofoblasto, muitos sinais de intensa atividade endocítica, incluindo depressões com revestimento, endossomos, corpos multivesiculares e mitocôndrias (10) estão presentes. **A:** $\times 630$; **B:** $\times 15.000$.

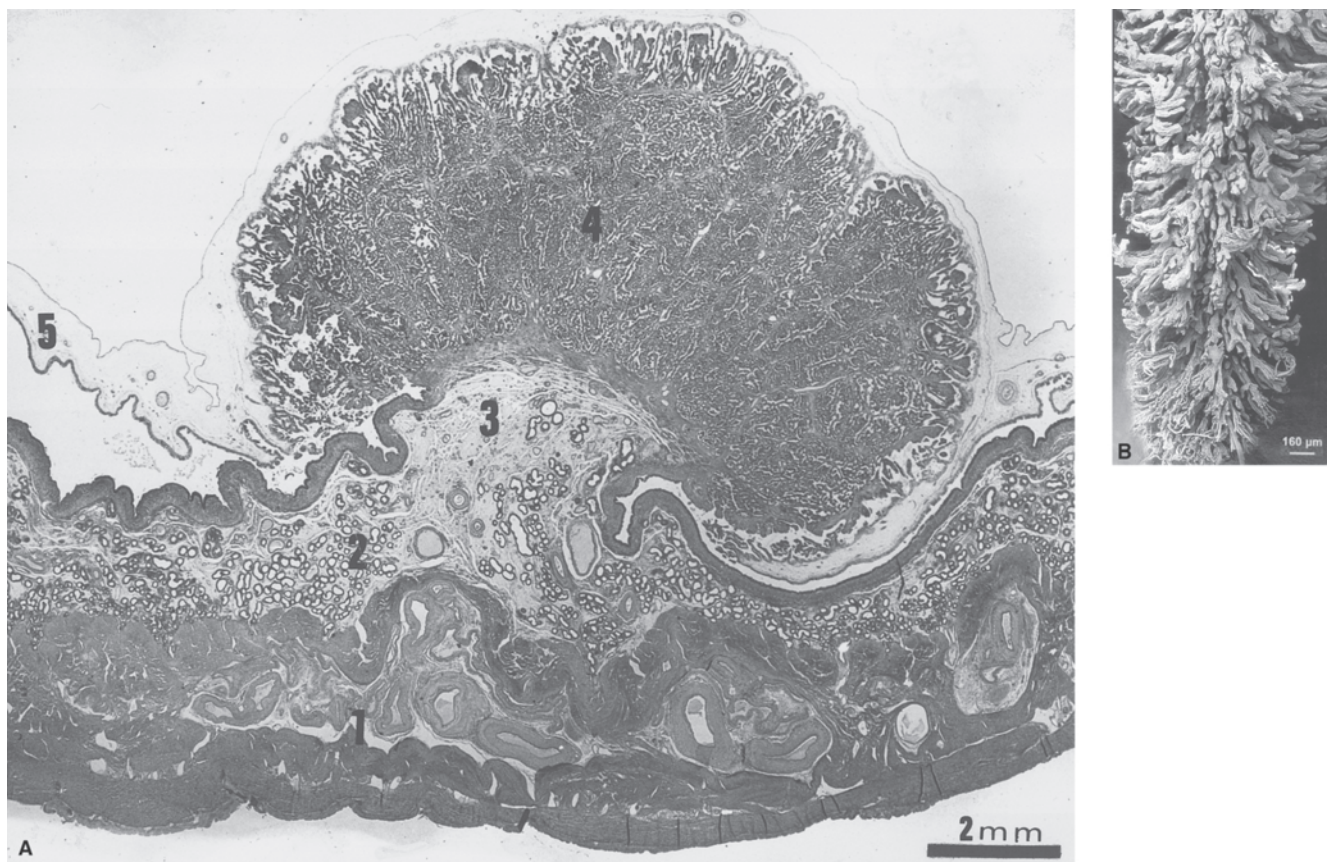


FIGURA 14.13 **A.** Secção transversal de um placentoma (vaca) na metade da gestação. Miométrio separado em duas camadas por vasos uterinos (1); endométrio com glândulas (2); haste do placentoma (3); placentoma (4); *chorion laeve* (cório liso) (5) ($\times 8$). (Cortesia de A. Hansen.) **B.** Molde vascular de uma vilosidade de um cotilédone fetal, 220^o dia de gestação. Observe a abundante ramificação ($\times 50$). (Leiser R, Krebs C, Klisch K, et al. Fetal villosity and microvasculature of the bovine placenta in the second half of gestation. *J Anat* 1997;191:517-527.)

células apresentam RER escasso e mitocôndrias apicais relativamente numerosas. As células binucleadas (células gigantes trofoblásticas) contêm núcleos esféricos separados com nucléolos conspicuos, e o citoplasma é volumoso. Em nível ultraestrutural, a superfície celular não possui microvilosidades. O citoplasma exibe grande diversidade de organelas e inclusões. O complexo de Golgi está bem desenvolvido e as mitocôndrias são numerosas, mas de tamanho moderado. As células sintetizam progesterona, prostaglandina e lactógeno placentário. Em contraste com as células mononucleares, as células gigantes não revelam evidência morfológica de absorção. Ademais, as células gigantes não possuem desmossomos e têm motilidade no epitélio coriônico. Essas células migram até o epitélio criptal, no qual se fundem com células epiteliais uterinas para formar células híbridas multinucleadas; com isso, ocorre transferência de grânulos que contêm hormônio do compartimento fetal para o materno (Figs. 14.3B e 14.14).

O epitélio uterino materno da carúncula é cuboide ou achatado (Fig. 14.14). As células possuem núcleos esféricos com nucléolos distintos. Entre elas existem células gigantes criptais com três ou mais núcleos gerados pela hibridização com células binucleadas trofoblásticas. A maioria das células epiteliais uterinas também contém inclusões lipídicas na região infranuclear.

As bordas apicais das células trofoblásticas e também das células epiteliais criptais apresentam microvilosidades interdigitantes que são mais irregulares em vacas do que em éguas ou porcas. O estreito espaço entre as microvilosidades contém material granular denso.

Com frequência ocorrem alterações regressivas no placentoma. Tanto as células trofoblásticas como as células híbridas epiteliais criptais sofrem apoptose. No segundo caso, há formação de pequenas áreas (funcionalmente insignificantes) de placenta sindesmocorial temporária.

Ocorre formação de hematomas no lado convexo do placentoma entre o lado fetal das paredes criptais carunculares e a base das vilosidades coriônicas. Esses hematomas são formados na parte mais avançada da gestação. O sangue se acumula nos tecidos fetais circunjacentes a vasos vazantes. Os eritrócitos são fagocitados pelo trofoblasto e fracionados por lisossomos. A hemoglobina proveniente dos eritrócitos é digerida e o ferro é liberado. Essas áreas podem estar sujeitas a infecções bacterianas durante a gestação.

Depois do parto, as vilosidades coriônicas são liberadas das criptas. Normalmente, a separação ocorre entre as microvilosidades interdigitantes e a cripta, e a camada trofoblástica e o epitélio criptal permanecem intactos. No entanto, uma complicação comum do parto em bovinos é a retenção das secundinas

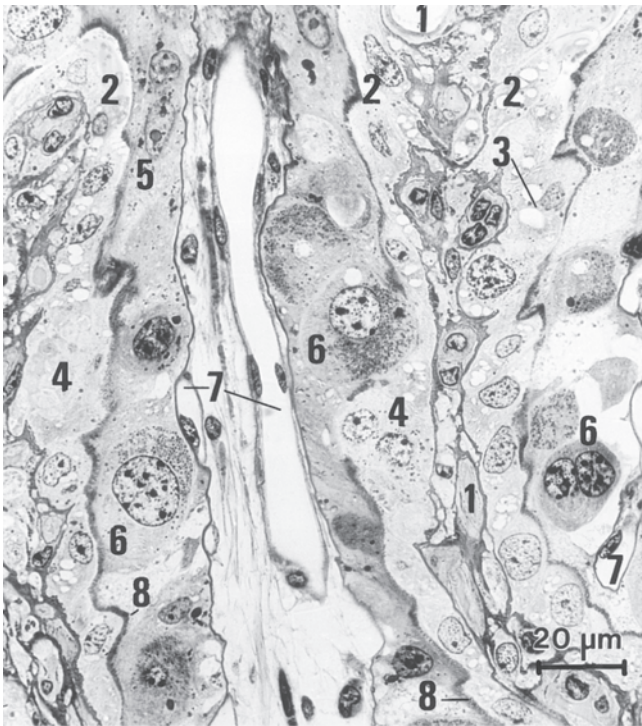


FIGURA 14.14 Detalhe de placentoma (vaca) na metade da prenhez (compare com a Fig. 14.3B). Estroma septal materno com capilares (1); células epiteliais uterinas (2); gotículas de lipídios (3); células híbridas de trofoblasto-epitélio uterino (4); células trofoblásticas mononucleares (5); células gigantes trofoblásticas binucleares com grânulos (6); capilares fetais (7); linha de contato maternofetal (8) ($\times 560$).

(*retentio secundinarum*), em que as vilosidades ficam encarceradas nas criptas, e a capacidade da aderência entre os tecidos fetais e maternos permanece alta.

Na área intercotiledonária, um cório liso adere ao endométrio, exceto sobre as aberturas glandulares, onde as aréolas se formam. As células colunares simples do trofoblasto e do epitélio uterino possuem bordas em escova entrelaçadas (microvilosidades). As interdigitações possuem natureza bastante compacta durante o início da prenhez, ficando menos pronunciadas à medida que avança a gestação. Na área intercotiledonária, as células trofoblásticas binucleadas também são frequentes.

Placas amnióticas são elevações irregulares amarelas de epitélio ectodérmico estratificado na superfície interna do âmnio. Essas placas medem desde uma fração de milímetro até alguns milímetros de diâmetro e contêm grandes quantidades de glicogênio.

A inter-relação entre os sistemas capilares materno e fetal é predominantemente do tipo contracorrente, com algum fluxo de correntes cruzadas, o que faz desse sistema o mais eficiente entre as espécies aqui descritas.

Com frequência a fertilização *in vitro* pode levar a uma síndrome da grande cria em bovinos e ovinos. Essa condição se deve à manipulação *in vitro* e também à composição dos meios de crescimento; esses dois fatores resultam em ligeiro desequilíbrio no momento da ativação gênica. Também ocorre elevado grau de poliploidia nas células gigantes trofoblásticas, bem como mudanças no desenvolvimento e atividade placentárias. Em embriões clonados, essa condição se torna ainda mais pronunciada e

frequentemente conduz à excessiva produção de líquido fetal, hidrolantoide. O fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) é um dos supostos fatores-chave envolvidos nessa condição.

Ovelhas e cabras

As placentas de ovelhas e cabras são similares às das vacas, mas diferem em alguns aspectos. A implantação, que ocorre como nas vacas, inicia-se entre o 14º e o 15º dia, com desenvolvimento de microvilosidades interdigitantes entre células trofoblásticas e o epitélio materno nos 16º ao 18º dia. As vilosidades coriônicas são observadas desde o 13º até o 20º dia. Do ponto de vista macroscópico, o placentoma exibe uma superfície côncava. Ele é mais achatado em cabras do que em ovelhas, mas apresenta estrutura interna parecida.

Do ponto de vista microscópico, as vilosidades coriônicas são mais irregulares do que na placenta bovina (Fig. 14.15). O revestimento criptal consiste principalmente em massas celulares multinucleadas dispostas na forma de simplasma ou sincício, que foi gerado pela fusão de células trofoblásticas binucleadas (hibridização) (Fig. 14.13B), após a migração através da junção microvilosa maternofetal. Em contraste com as vacas, a hibridização na ovelha e na cabra é muito mais ativa. A camada trofoblástica também possui células mononucleares, que originam as células binucleadas ovóides típicas (Fig. 14.15).

Os hematomas são mais pronunciados e estão localizados na área côncava central do placentoma; eles ocorrem mais cedo do que em vacas. Em ovelhas, também estão presentes placas amnióticas.

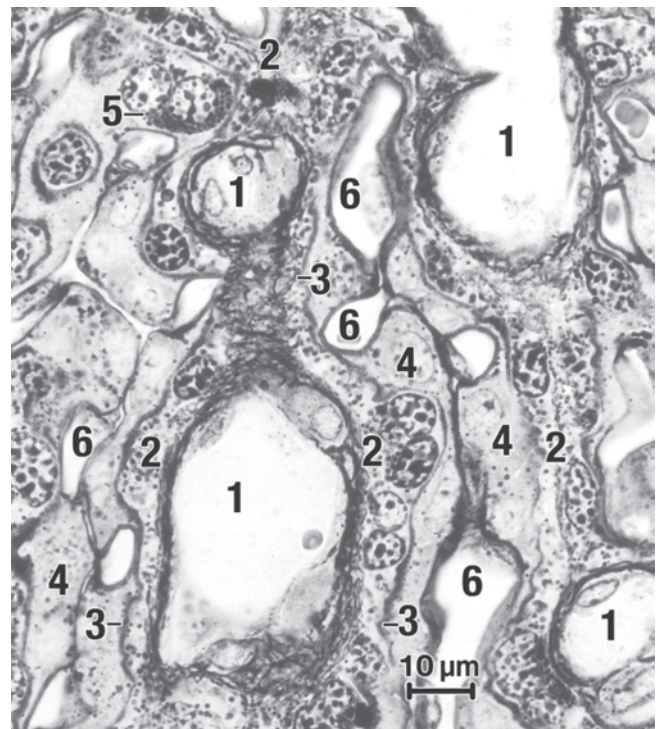


FIGURA 14.15 Secção de placentoma (ovelha) na metade da prenhez. Capilares maternos (1); sincício materno de células híbridas de trofoblasto-epitélio uterino (2); borda de contato das microvilosidades maternofetal (3); trofoblasto (4) com uma célula binucleada com grânulos típicos (5); capilares fetais que, com frequência, indentam profundamente o trofoblasto (6). Coloração de prata ($\times 810$).

Cadela, gata e marta

O saco vitelino forma uma placenta coriovitelina, com vilosidades trofoblásticas invadindo a mucosa uterina que sofreu erosão. Originalmente, essa placenta lamelar temporária é ampla (Fig. 14.16), mas termina desaparecendo. Contudo, o saco vitelino persistirá até o nascimento.

A placenta corioalantoica é zonária, lamelar, endoteliocorial e decídua. A implantação ocorre no 17º dia em cadelas, enquanto é retardada em martas. Em gatas, a implantação tem início no 13º dia com a formação de junções de hiato entre o trofoblasto e o epitélio materno. No 14º dia, as células trofoblásticas da área anular penetraram no endométrio; com isso, uma placenta endoteliocorial com citotrofoblasto e sinciotrofoblasto é formada. Aqui, o cório frondoso e os capilares uterinos formam **lamelas** compactamente dispostas (Figs. 14.2D, 14.17A e 14.18A), localizadas em uma cintura em torno do equador do saco coriônico. Na cintura, uma **zona juncional** que contém partes terminais de lamelas placentárias, vasos maternos, *debris* celulares e secreções glandulares está localizada abaixo da zona lamelar. A zona juncional é especificamente maior em cadelas e está localizada nas adjacências do tecido conjuntivo denso da **zona supraglandular** (Fig. 14.17A).

A **zona glandular**, formada pelas partes inferiores dilatadas das glândulas uterinas, situa-se logo acima do miométrio (Fig. 14.17A). Nos estágios avançados da gestação, a invasão na zona glandular progride quase até a parte profunda das glândulas, na qual ocorre acúmulo de histótrofo e *debris* celulares (Fig. 14.2D). Restos da zona glandular são deixados no parto. Fora da cintura, um *chorion laeve* (cório liso) fica justaposto ao epitélio superficial uterino; neste local, o desenvolvimento glandular fica restringido.

A hemorragia de sangue uterino no interior e no exterior da cintura placentária gera hematomas. Em cadelas, são formados **hematomas marginais** diferenciados com grandes compartimentos sanguíneos (Fig. 14.17A). Em gatas, ocorrem hemorragias menores em posições irregulares na cintura placentária e entre o cório liso e o endométrio ao longo da cintura. Em martas, o hematoma está localizado nos sentidos central e antimesometrial. As células trofoblásticas colunares que revestem os compartimentos do hematoma possuem características fagocíticas; acredita-se que elas estejam envolvidas na absorção de grandes moléculas e de ferro proveniente de eritrócitos maternos destruídos. Após a degradação do sangue, os hematomas assumem uma coloração castanha (em gatas) ou verde (uteroverdina em cadelas) por causa da degradação da hemoglobina.

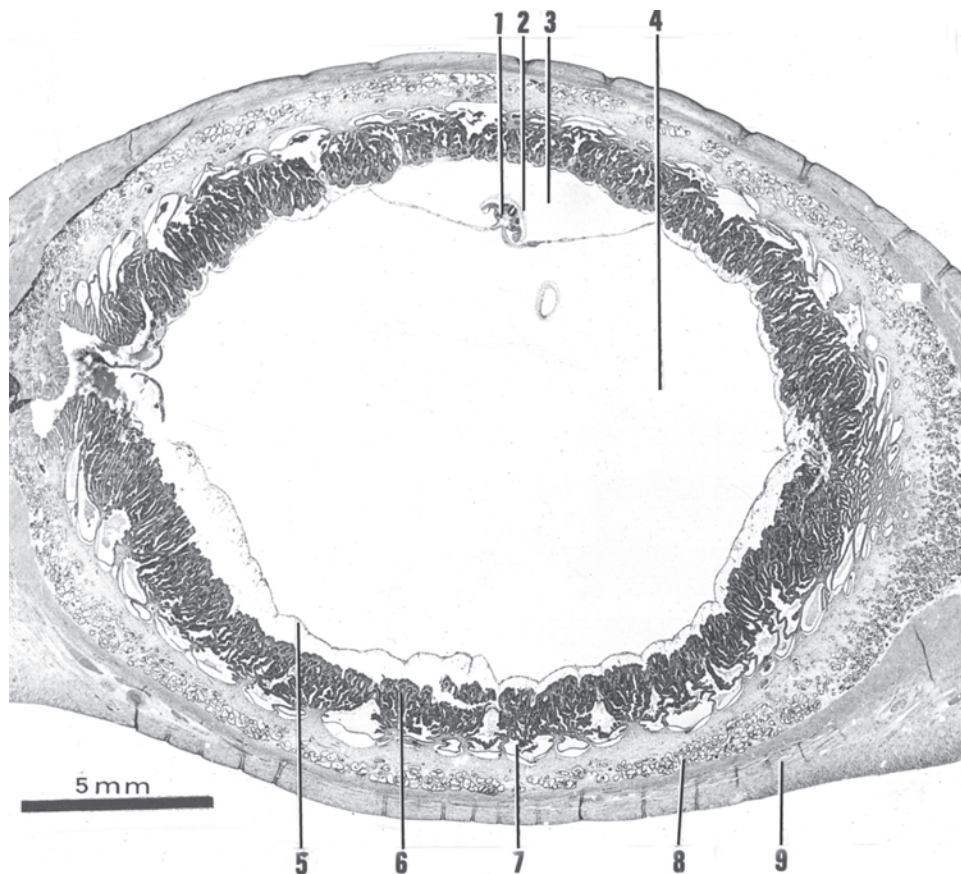


FIGURA 14.16 Secção transversal de um corno uterino (cadela), gestação de 3 semanas. Embrião (1); âmnio (2); exoceloma (3); cavidade do saco vitelino (4); parede do saco vitelino (esplancopleura) (5); superfície epitelial hipertrofiada do endométrio que contém vilosidades coriônicas (placenta coriovitelina) (6); zona juncional (7); zona glandular (8); miométrio (9) (× 5). (Cortesia de A. Hansen.)

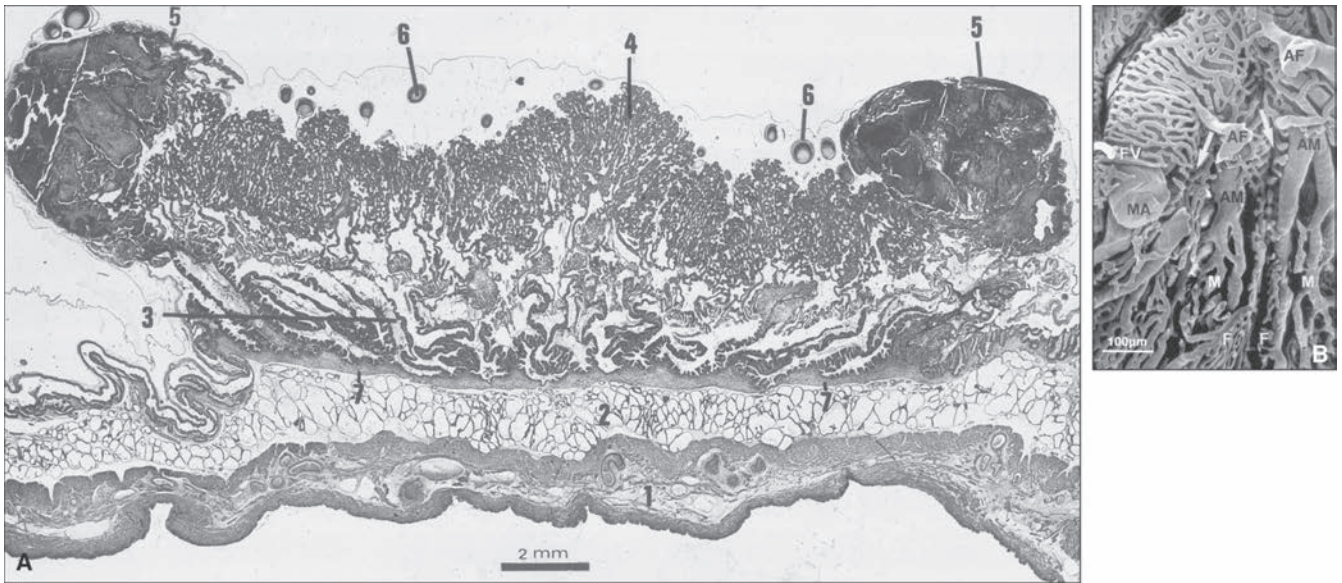


FIGURA 14.17 **A.** Secção transversal da cintura placentária (cadela) na metade da gestação. Miométrio (1); zona glandular (2); zona juncional (3); lamelas/labirinto placentário (4); hematomas marginais (5); vasos fetais no mesênquima (6); a camada supraglandular (7), acima da qual a placenta se separa do endométrio durante o parto ($\times 2,7$) (Cortesia de A. Hansen). **B.** Duplo molde de placenta de gata, final da gestação. Arteríolas maternas (AM) se ramificam em capilares maternos (M); arteríolas fetais (AF) se ramificam em capilares fetais (F). Observe que os capilares maternos são mais calibrosos que os capilares fetais. Artéria-tronco materna (MA); veia fetal (FV).

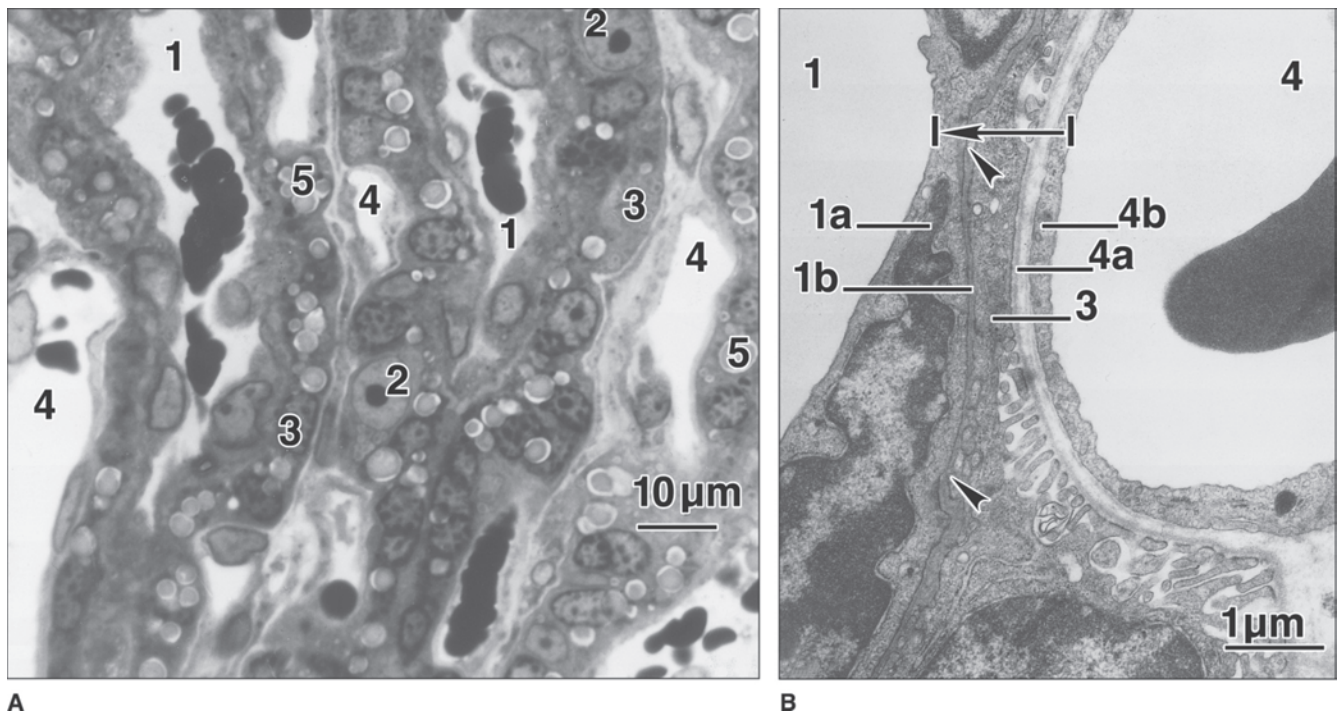


FIGURA 14.18 Histologia das lamelas placentárias (**A**) e microscopia eletrônica de transmissão da barreira inter-hemal (**B**) (gata) no final da gestação. Capilares maternos (1); endotélio materno (1a); camada intersticial materna (1b); células decíduas (2); sinciotrofoblasto (3); capilares fetais (4); lâmina basal fetal (4a); endotélio fetal (4b); gotículas de lipídios (5); contato endoteliocorial (pontas de seta); distância inter-hemal mínima de aproximadamente 1,5 μm (seta). Não é possível visualizar citotrofoblastos distintos, que ocorrem no último estágio da gestação. **A:** $\times 1.000$; **B:** $\times 12.500$. (**B:** De Leiser R, Koob B. Development and characteristics of placentation in a carnivore, the domestic cat. J Exp Zool 1993;266:642-656.)

A parte fetal da placenta se compõe de lamelas mesenquimatosas cobertas de trofoblasto, que contêm pequenos capilares de paredes delgadas (Fig. 14.17B). Em cadelas, as lamelas são ramificadas, enquanto em gatas as lamelas estão mais regularmente empilhadas (Figs. 14.17A e 14.18); em martas, as lamelas são, a rigor, vilosidades torcidas que resultam em um aspecto de labirinto. Capilares maternos que apresentam relativa calibrosidade e paredes espessas estão envolvidos por trofoblasto e circundados por uma malha de capilares fetais (Fig. 14.18A), resultando em um aspecto labirintino nas secções histológicas. Os capilares maternos estão circundados por uma camada amorfa basal espessa com aspecto laminar, a **camada intersticial**, que é sobretudo irregular em gatas (Figs. 14.3C e 14.18B). Células decíduas gigantes ocorrem em gatas (Fig. 14.18A) e, com menos frequência, em cadelas. Em martas, as artérias-tronco maternas não possuem células musculares lisas, mas algumas células periendoeliais exibem intensa coloração para actina; portanto, proporcionam alguma contratilidade para a regulação do fluxo sanguíneo.

A princípio, a camada trofoblástica é constituída de células discretas. Um sincício é formado pela coalescência de algumas células. Assim, o trofoblasto inclui o citotrofoblasto (células discretas) e o sinciotrofoblasto (células fundidas). O sincício constitui a principal parte das lamelas e forma uma barreira inter-hemal contínua. O citotrofoblasto é descontínuo, e as células ocorrem principalmente ao longo das partes mesenquimatosas das lamelas (Figs. 14.3C). As células discretas contêm ribossomos livres e um RE pouco desenvolvido. O sincício possui um RE conspícuo, numerosas mitocôndrias e corpos densos, que parecem ser lisossomos. Em gatas, o sincício contém numerosas gotículas de lipídios (Fig. 14.18A).

Ainda em gatas, a cintura placentária, os sistemas capilares materno e fetal se encontram em uma inter-relação de fluxo sanguíneo por correntes cruzadas. Portanto, nessa espécie a difusão transplacentária apresenta baixa eficiência ao ser comparada com outras espécies.

No parto, a placenta se separa do endométrio através da zona juncional, acima da camada supraglandular (Fig. 14.17A).

LEITURAS SUGERIDAS

- Abd-Elnaeim M, Pfarrer C, Saber AS, et al. Feto-maternal attachment in the early diffuse epitheliochorial placenta of the camel (*Camelus dromedarius*). Light, transmission, and scanning electron microscopy study. *Cells Tissues Organs* 1999;164:141–154.
- Allen WR. Immunological aspects of the endometrial cup reaction and the effect of xenogeneic pregnancy in horses and donkeys. *J Reprod Fertil* 1982;31(Suppl):57.
- Amoroso EC. The mammalian placenta. In: Parkes AS, ed. *Marshall's Physiology of Reproduction*. 3rd Ed. London: Longmans, Green and Co., 1952;II:138.
- Anderson JW. Ultrastructure of the placenta and fetal membranes of the dog. 1. The placental labyrinth. *Anat Rec* 1969;165:15.
- Bertolini M, Anderson GB. The placenta as a contributor to production of large calves. *Theriogenology* 2002;57:181–187.
- Björkman N. An Atlas of Placental Fine Structure. Baltimore: Williams and Wilkins, 1970.
- Björkman N, Dantzer V, Leiser R. Comparative placentation in laboratory animals. A review. *Scand J Lab Anim Sci* 1989;16:129.
- Burton GJ. Review article. Placental uptake of maternal erythrocytes: a comparative study. *Placenta* 1982;3:407.
- Dantzer V. An extensive lysosomal system in the maternal epithelium of the porcine placenta. *Placenta* 1984;5:117.
- Dantzer V. Electron microscopy of the initial stages of placentation in the pig. *Anat Embryol* 1985;172:281.
- Dantzer V. Endometrium of epitheliochorial and endotheliochorial placentae. In: Glasser SR, Aplin JD, Guidance LC, et al., eds. *The Endometrium*. London, New York: Taylor and Francis, 2002; 25:352–364.
- Dantzer V. Endotheliochorial placentation. In: Knobil E, Neill JD, eds. *Encyclopedia of Reproduction*. San Diego: Academic Press, 1998;1:1078–1084.
- Dantzer V. Epitheliochorial placentation. In: Knobil E, Neill JD, eds. *Encyclopedia of Reproduction*. San Diego: Academic Press, 1998;2:18–28.
- Dantzer V, Leiser R, Kaufmann P, et al. Comparative morphological aspects of placental vascularization. *Trophoblast Res* 1988;3:235.
- Dantzer V, Svenstrup B. Relationship between ultrastructure and oestrogen levels in the porcine placenta. *Anim Reprod Sci* 1986;11:139.
- Dantzer V, Winther H. Histological and immunohistochemical events during placentation in pigs. *Reproduction* 2001;58(Suppl): 209–222.
- Dellmann H-D, Carithers JR. *Cytology and Microscopic Anatomy*. Media, PA: Williams & Wilkins, 1996.
- Enders AC, Lantz KC, Schlafke S, et al. New cells and old vessels: the remodeling of endometrial cups. *Biol Reprod* 1995;(Suppl 1): 181–190.
- Enders AC, Liu IKM. Trophoblast-uterine interactions during equine chorionic girdle cell maturation, migration and transformation. *Am J Anat* 1991;192:366.
- Engelhardt H, King GJ. Uterine natural killer cells in species with epitheliochorial placentation. *Nat Immun* 1997;15:53–69.
- Friess AE, Sinowatz F, Skolek-Winnisch R, et al. The placenta of the pig. *Anat Embryol* 1980;158:179.
- Friess AE, Sinowatz F, Skolek-Winnisch R, et al. The placenta of the pig. II. The ultrastructure of the areolae. *Anat Embryol* 1981;163:43.
- Guillomot M, Fléchon J-E, Wintenberger-Torres S. Conceptus attachment in the ewe: an ultrastructural study. *Placenta* 1981;2:169.
- Guillomot M, Guay P. Ultrastructural features of the cell surfaces of uterine and trophoblastic epithelia during embryo attachment in the cow. *Anat Rec* 1982;204:315.
- Johansson S, Denker L, Dantzer V. Immunohistochemical localization of retinoid binding proteins at the materno-fetal interphase of the porcine epitheliochorial placenta. *Biol Reprod* 2001;64:60–68.
- King BF, Enders AC. Comparative development of mammalian yolk sac. In: Nogales FF, ed. *The Human Yolk Sac and Yolk Sac Tumors*. Heidelberg: Springer-Verlag, 1993:1.
- King GJ, Atkinson BA, Robertson HA. Implantation and early placentation in domestic ungulates. *J Reprod Fertil* 1982;31(Suppl):17.
- Klisch K, Hecht C, Pfarrer C, et al. DNA content and ploidy level of bovine placental trophoblast giant cells. *Placenta* 1999;20: 451–458.
- Krebs C, Winther H, Dantzer V, et al. Vascular interrelationship of near term mink placenta: light microscopy combined with scanning electron microscopy of corrosion casts. *Microscop Res Tech* 1997; 38:76–87.
- Leiser R, Dantzer V. Structural and functional aspects of porcine placental microvasculature. *Anat Embryol* 1988;177:409.

- Leiser R, Kaufmann P. Placental structure: in a comparative aspect. *Exp Clin Endocrinol* 1994;102:122.
- Leiser R, Koob B. Development and characteristics of placentation in a carnivore, the domestic cat. *J Exp Zool* 1993;266:642.
- Leiser R, Koob B. Structural and functional aspects of placental microvasculature studies from corrosion casts. In: Motta PM, Murakami T, Fujita H, eds. *Scanning Electron Microscopy of Vascular Casts: Methods and Applications*. Boston: Kluwer Academic Publishers, 1992:261.
- Leiser R, Krebs C, Klich K, et al. Fetal villosity and microvasculature of the bovine placenta in the second half of gestation. *J Anat* 1997;191:517–527.
- Leiser R, Pfarrer C, Abd-Elnaem M, et al. Feto-maternal anchorage in epitheliochorial and endotheliochorial placenta types studied by histology and microvascular corrosion casts. *Trophoblast Research* 1998;12:21–39.
- Lennard SN, Stewart F, Allen WR, et al. Growth factor production in pregnant equine uterus. *Biol Reprod Mono* 1995;1:161.
- Morgan G, Whyte A, Wooding FBP. Characterization of the synthetic capacities of isolated placental binucleate cells from sheep and goats. *Anat Rec* 1990;226:27.
- Morgan G, Wooding FBP, Care AD, et al. Genetic regulation of placental function: a quantitative in situ hybridization study of calcium binding protein (Calbindin-D9k) and calcium ATPase mRNA in sheep placenta. *Placenta* 1997;18:211.
- Mossman HW. *Vertebrate Fetal Membranes: Comparative Ontogeny and Morphology, Evolution, Phylogenetic Significance, Basic Functions, Research Opportunities*. New York: Macmillan Press, 1987.
- Pfarrer C, Winther H, Leiser R, et al. The development of the endotheliochorial mink placenta: Light microscopical and scanning electron microscopical morphometry of maternal vascular casts. *Anat Embryol* 1999;199:63–74.
- Ramsey EM. *The Placenta. Human and Animal*. New York: Praeger Publishers, 1982.
- Reimers TJ, Ullmann MB, Hansel W. Progesterone and prostanoid production by bovine binucleate trophoblastic cells. *Biol Reprod* 1985;33:1227.
- Steven DH. *Comparative Placentation*. New York: Academic Press, 1975.
- Stewart F. Roles of mesenchymal-epithelial interactions and hepatocyte growth factor-scatter factor (HGF-SF) in placental development. *Rev Reprod* 1996;1:144.
- Stroband HWJ, Van der Lende T. Embryonic and uterine development during early pregnancy in pigs. *J Reprod Fertil* 1990;40(Suppl):261.
- Winther H, Dantzer V. Co-localization of vascular endothelial growth factor and its two receptors Flt-1 and KDR in the mink placenta. *Placenta* 2001;22:457–465.
- Winther H, Leiser R, Pfarrer C, et al. Localization of micro and intermediate filaments in non-pregnant uterus and placenta of the mink suggests involvement of maternal endothelial cells and periendothelial cells in blood flow regulation. *Anat Embryol* 1999;200:253.
- Wooding FBP. Frequency and localization of binucleate cells in placentomes of ruminants. *Placenta* 1983;4:527.
- Wooding FBP. The synepitheliochorial placenta of ruminants: binucleate cell fusions and hormone production. *Placenta* 1992;13:101.
- Wooding FBP, Flint APF. Placentation. In: Lamming GE, ed. *Marshall's Physiology of Reproduction*. 4th Ed. London: Chapman and Hall, 1994;II:233.
- Wooding FBP, Morgan G, Fowden AL, et al. Separate sites and mechanisms for placental transport of calcium, iron and glucoses in the equine placenta. *Placenta* 2000;21:635–645.

Sistema endócrino

RONALD L. HULLINGER
OURANIA M. ANDRISANI

Órgãos endócrinos

Hipotálamo

Hipófise (*hypophysis cerebri*, glândula pituitária)

Adeno-hipófise

Pars distalis

Acidófilos

Basófilos

Cromófobos

Pars intermedia

Pars tuberalis

Neuro-hipófise

Trato hipotálamo-neuro-hipofisário

Eixo hipotálamo-aden-hipofisário

Epífise cerebral (glândula pineal)

Glândula tireoide

Glândula paratireoide

Glândula adrenal

Córtex adrenal

Medula adrenal

Tecidos e células endócrinas

Ilhotas pancreáticas

Paragânglios

Células do sistema neuroendócrino difuso

Outras células endócrinas

Adipócitos

Células endócrinas do coração

Células justaglomerulares do rim

Células endócrinas do ovário

Células endócrinas da placenta

Células endócrinas do testículo

O **sistema endócrino** é o sistema glandular *desprovido de dutos* (do grego *endo*, “dentro”, e *krino*, “separar”), ou seja, as glândulas de *secreção interna*. As secreções endócrinas são liberadas no compartimento intercelular, e não em uma superfície ou no interior de um duto conducente a uma superfície (como ocorre com as glândulas exócrinas). A maioria dos órgãos e tecidos do sistema endócrino se caracteriza por um parênquima epitelioide denso e por um estroma intersticial delicado e esparso. O estroma de fibras reticulares suporta as células parenquimatosas individuais e também proporciona sustentação aos capilares sanguíneos e linfáticos e as arborizações distais dos neurônios. Tipicamente, as células endócrinas são apolares e liberam seus produtos secretórios, os **hormônios**, no espaço intersticial por toda a superfície celular. Os hormônios podem se difundir de forma local no líquido intersticial, conectando-se a seus receptores celulares específicos e sinalizando células adjacentes em um modo **autócrino** ou **parácrino**. De modo alternativo, eles podem ingressar nos capilares sanguíneos ou linfáticos, sinalizando **células-alvo** localizadas a uma distância maior. Os hormônios circu-

lantes são diluídos pelo líquido intersticial e pelo plasma até concentrações relativamente baixas (10^{-9} a 10^{-11} M) e se ligam a seus receptores com grande afinidade. O sistema endócrino desempenha um papel importante na manutenção da **homeostase**, o estado estável dinâmico do corpo, assegurando mínima variabilidade do ambiente interno do organismo. Os hormônios modulam as funções das células-alvo ao super-regular (estimular) ou sub-regular (inibir) processos de forma dinâmica. As funções do sistema endócrino são integradas e reguladas por mecanismos moleculares complexos de sinalização e *feedback* neurais, endócrinos e imunes.

O sistema endócrino é composto de órgãos endócrinos, além de tecidos e células encontrados em pequenas quantidades em órgãos não endócrinos. Tradicionalmente, os **órgãos endócrinos** são a hipófise cerebral (*hypophysis cerebri*, glândula pituitária), a epífise cerebral (glândula pineal), a(s) glândula(s) tireoide(s), as glândulas paratireoide(s) e a(s) adrenal(is). Em geral, os **tecidos endócrinos** possuem células epiteliais/epitelioides bem diferenciadas. As organelas e as inclusões são indicativas de atividade secretória, e as células demonstram estreita associação

com capilares sanguíneos calibrosos e altamente permeáveis (sinusoides), bem como com os linfáticos. Além da densa vascularidade, outras características do tecido endócrino incluem estroma espesso, intensa atividade metabólica do parênquima e grande capacidade de estimular a angiogênese. É interessante notar que tecidos endócrinos são encontrados em órgãos que exercem funções não endócrinas adicionais, por exemplo, neurônios neurosecretórios do hipotálamo; células das ilhotas pancreáticas; adipócitos; miócitos cardíacos; células justaglomerulares do rim, células da teca interna, epiteliócitos foliculares, células intersticiais e células do corpo lúteo do ovário; células produtoras de hormônio da placenta; células intersticiais e sustentculares do testículo; e paragânglios associados a vasos sanguíneos. **Células endócrinas** relativamente isoladas ficam dispersas no epitélio dos sistemas digestivo, urinário, reprodutivo e respiratório; em conjunto, essas células constituem o **sistema neuroendócrino difuso**.

Todas as camadas germinativas embrionárias contribuem com parênquima para órgãos e tecidos endócrinos. Por exemplo, o ectoderma gera os núcleos hipotalâmicos, a hipófise, a epífise e a crista neural (esta última estrutura fornece células precursoras para várias células e tecidos endócrinos; a diferenciação do mesoderma forma o córtex adrenal e os tecidos endócrinos do ovário e dos testículos; e o endoderma contribui com o parênquima da tireoide e da paratireoide).

ÓRGÃOS ENDÓCRINOS

Hipotálamo

O hipotálamo é a parte mais ventral do diencéfalo e forma parte significativa da região circunventricular expansiva (Fig. 15.1). O hipotálamo contém neurônios que integram e regulam funções vitais do organismo (p. ex., temperatura, volume sanguíneo, osmolaridade sanguínea e ingestão de alimentos). Grupos de neurônios do hipotálamo são denominados **núcleos**, por exemplo, supraóptico, paraventricular e arciforme. As informações neurais aferentes aos neurônios hipotalâmicos provêm de muitas regiões do cérebro, medula espinal e sentidos especiais. Os neurônios hipotalâmicos recebem sinais que refletem a condição dos ambientes interno e externo do corpo e respondem com sinais ao sistema endócrino e à parte autonômica do sistema nervoso. Na região circunventricular, a barreira hematoencefálica está reduzida ou ausente, permitindo que os neurônios hipotalâmicos respondam facilmente a sinais iônicos e moleculares (e mais importante ainda, a sinais hormonais) no sangue. Essa informação combinada do sistema nervoso e do sistema vascular proporciona a base para um **sistema de feedback hormonal** e também para a **integração neuroendócrina**.

Neurônios **peptidérgicos** do hipotálamo (p. ex., neurônios dos núcleos supraóptico, supraquiasmático, paraventricular ou

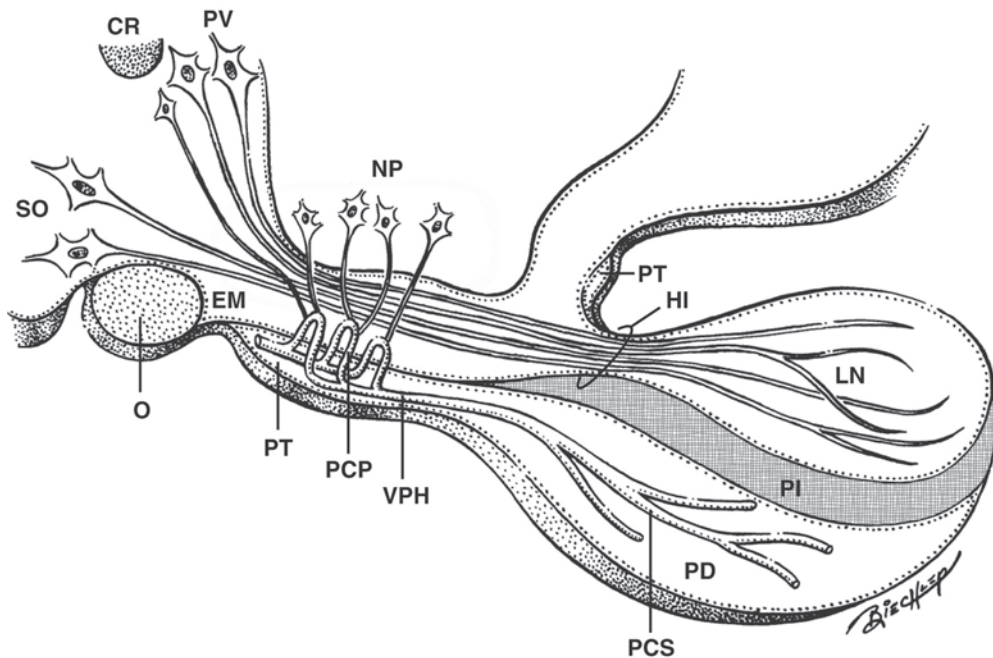


FIGURA 15.1 Ilustração esquemática dos sistemas hipotálamo-adenohipofisário e hipotálamo-neurohipofisário. Quiasma óptico (O); comissura rostral (CR). Os axônios provenientes dos neurônios parvicelulares (NP) do hipotálamo terminam em contato com um plexo capilar primário (PCP) do sistema porta hipofisário na zona externa da eminência mediana, para a qual secretam hormônios liberadores; no caso da prolactina, neurônios produtores de dopamina do hipotálamo inibem sua liberação pelos lactotrófos. Esses hormônios são transportados até a *pars distalis* (PD) através dos vênulos portais hipofisários (VPH) e têm acesso às células da *pars distalis* através de um plexo capilar secundário (PCS). *Pars intermedia* (PI); *Pars tuberalis* (PT). Axônios oriundos dos núcleos supraóptico hipotalâmico magnocelular (SO) e paraventricular (PV) avançam através da eminência mediana (EM) e da haste infundibular (HI), terminando no lobo neural (LN), no qual são armazenadas e liberadas tanto ocitocina como vasopressina.

arciforme, que possuem peptídeos como neurotransmissores) contribuem com axônios para a neuro-hipófise e secretam **hormônios liberadores** (fatores de liberação) para a adeno-hipófise (Quadro. 15.1). Esses axônios que se projetam desde o hipotálamo constituem o trato hipotálamo-neuro-hipofisário descrito mais adiante. Hormônios liberadores são distribuídos para a hipófise por meio de um circuito de circulação sanguínea (sistema porta hipotálamo-hipofisário) descrito a seguir.

Hipófise (*hypophysis cerebri*, glândula pituitária)

Adeno-hipófise

A hipófise é composta por **adeno-hipófise** e **neuro-hipófise** (em seres humanos, o lobo anterior e o lobo posterior, respectivamente). Durante o desenvolvimento, a adeno-hipófise se forma a partir de uma evaginação epitelial na linha média (bolsa de Rathke) do teto do estomodeu, terminando por perder a conexão com essa estrutura. Simultaneamente, a neuro-hipófise é formada como uma evaginação na linha média de tecido neural

do assoalho do hipotálamo (diencéfalo). À medida que a bolsa epitelial oral avança, circunda a evaginação neural e forma um invólucro com dupla camada. Juntos, esses primórdios formam a *hypophysis cerebri* (hipófise), e a neuro-hipófise permanece aderida ao hipotálamo em desenvolvimento (Fig. 15.2A). Essa organogênese faz com que a adeno-hipófise fique próxima do hipotálamo, criando uma proximidade estrutural que é importante para a regulação hipotalâmica da função hipofisária.

O parênquima da adeno-hipófise (do latim *adeno*, “glândula”; do grego *hypo*, “abaixo”, e *physis*, “crescimento”) se diferencia e forma três partes: *pars distalis*, *pars intermedia* e *pars tuberalis*. O tamanho e a orientação relativos de cada parte dependem da espécie (Fig. 15.3). Enquanto a bolsa faz contato e envolve toda a estrutura, exceto o aspecto distal da neuro-hipófise em desenvolvimento, as células que contactam o tecido neural formam a *pars intermedia* (Fig. 15.2B e D). A *pars distalis* forma a população celular mais diferenciada e a maior parte da adeno-hipófise (Fig. 15.2B e E), e constitui a maior parte do invólucro externo formado pela bolsa estomodeal embrionária. A *pars tuberalis* é a parte da bolsa que estabelece contato com a base do cérebro (eminência

QUADRO 15.1 Relação entre hormônios liberadores hipotalâmicos, liberados pela adeno-hipófise e liberados por células-alvo

Secreção do hipotálamo	Célula de origem no hipotálamo	Hormônio da adeno-hipófise, <i>pars distalis</i>	Célula de origem na adeno-hipófise	Célula-alvo principal	Hormônio liberado pela célula-alvo
Hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH)	Neurônio hipotalâmico	Hormônio do crescimento (GH)	Somatótrofo	Todas as células Hepatócito	— Fator de crescimento semelhante à insulina I (IGF-I)
Fator liberador de prolactina (PRF)	Neurônio hipotalâmico	Prolactina (PRL)	Lactótrofo	Epiteliócito ductal/ alveolar mamário	—
Hormônio liberador de tirotropina (TRH)	Neurônio hipotalâmico	Hormônio estimulante da tireoide (TSH)	Tireótrofo	Epiteliócito folicular tireoidiano	Triiodotironina (T ₃) e tetraiodotironina (T ₄)
Hormônio liberador de gonadotropina (GnRH)	Neurônio hipotalâmico	Hormônio foliculoestimulante* (FSH)	Gonadótrofo*	Epiteliócito folicular ovariano	Estrogênio, inibina, ativina
				Célula sustentacular testicular	Estrogênio, inibina, ativina
		Hormônio luteinizante (LH)*	Gonadótrofo*	Epiteliócito de corpo lúteo	Progesterona
				Célula da teca interna ovariana	Testosterona
Hormônio liberador de corticotropina (CRH)	Neurônio hipotalâmico	Adrenocorticotropina (ACTH)	Corticótrofo	Célula intersticial testicular	Testosterona
				Epiteliócito da zona glomerulosa**	Mineralocorticoide
				Epiteliócito da zona fasciculada	Glicocorticoide
				Epiteliócito da zona reticular	Andrógeno

* FSH e LH são coexpressos pelo mesmo gonadótropo.

** Células da zona glomerulosa são 10 vezes menos reativas do que as células da zona fasciculada.

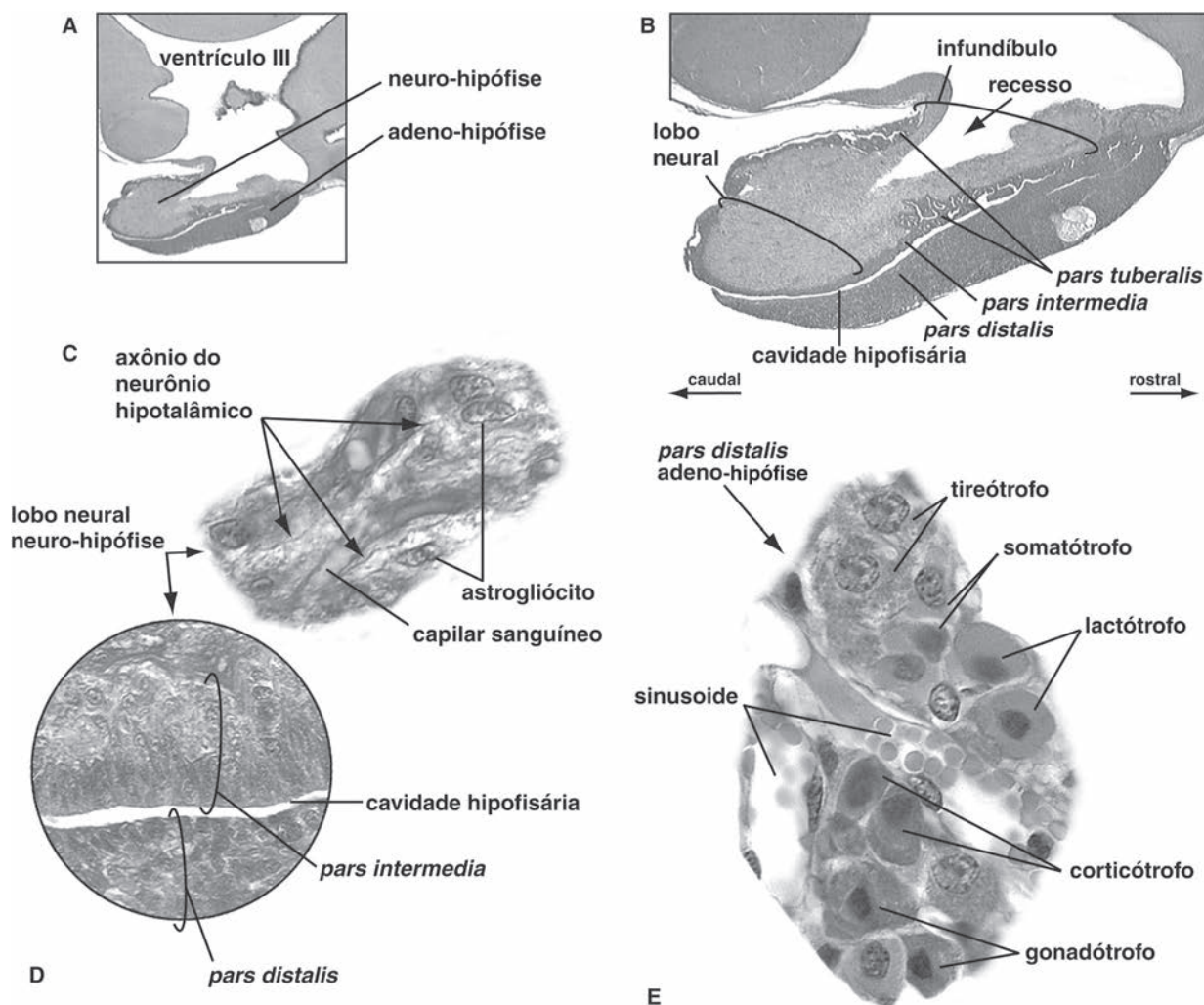


FIGURA 15.2 **A.** Secção sagital média (mediana) da hipófise, hipotálamo e tálamo de um filhote de cão ($\times 2$). **B.** O sangue chega em sinusoides da *pars distalis* somente após ter perfundido o hipotálamo; há um grande cisto na *pars distalis* ($\times 4,5$). **C.** Parte do trato hipotálamo-neuro-hipofisário ($\times 100$). **D.** Adeno-hipófise em contato com o lobo neural ($\times 40$). **E.** Parênquima da adeno-hipófise ($\times 100$). Hematoxilina e eosina.

mediana/tuberosidade cinérea [*tuber cinereum*]), formando um revestimento em forma de colarinho da haste da neuro-hipófise (Fig. 15.2B), e liga a *pars distalis* e a *pars intermedia* em sentido proximal. O lúmen da bolsa pode permanecer em algumas espécies/indivíduos, assim como a **cavidade hipofisária** entre a *pars intermedia* e a *pars distalis* (Fig. 15.2B e D).

Como uma extensão do aspecto distal do hipotálamo, a neuro-hipófise é uma continuação da eminência mediana. Em sentido proximal, o terceiro ventrículo se estende como um recesso para o interior da neuro-hipófise (Fig. 15.2A e B). O segmento proximal da neuro-hipófise é uma haste em forma de funil, o **infundíbulo**, que se prende à **eminência mediana**. O infundíbulo continua distalmente como o **lobo neural** (*pars nervosa*) (Fig. 15.2B).

A hipófise orienta-se no sentido ventrocaudal a partir do hipotálamo, com acavalamento na linha média (Fig. 15.2B). Como o cérebro, a hipófise é revestida pela pia-aracnoide; distalmente, essas leptomeninges se fundem com o perióstio em uma

depressão do osso basisfenoide, a sela turca (do latim *sella*, que significa “sela”, e *turcica*, “turca”). Em espécies nas quais essa depressão é profunda, as meninges, inclusive a dura-máter, estendem-se na forma de um diafragma (o *diaphragma sellae*, diafragma selar) a partir das margens laterais da sela no nível da haste infundibular. Em virtude da sua localização oculta, a abordagem cirúrgica comum à hipófise é a transfaríngea. Na necropsia, aderências meníngeas com o perióstio (e, em algumas espécies, com o diafragma) dificultam a remoção da hipófise intacta e ainda presa ao cérebro.

Pars distalis

A *pars distalis* é formada por grupos de células parenquimatosas perfundidas com capilares sinusoides (Fig. 15.2E). Os capilares sinusoides da *pars distalis* formam o **plexo capilar secundário** do sistema porta hipotálamo-hipofisário. Com base na coloração de rotina de suas secreções armazenadas, as células da *pars distalis* foram classificadas como **acidófilas**, **basófilas** ou

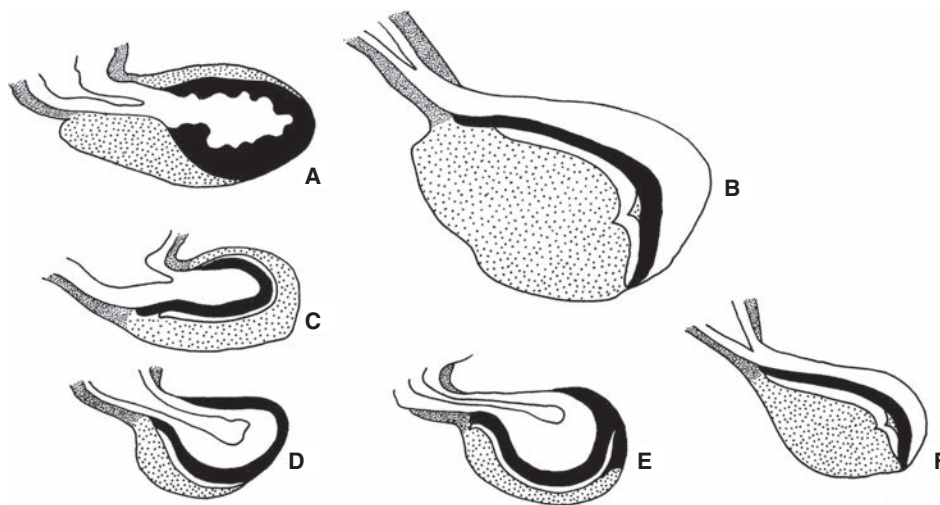


FIGURA 15.3 Ilustrações esquemáticas de secções sagitais medianas da hipófise. **A.** Cavalo. **B.** Vaca. **C.** Cão. **D.** Porco. **E.** Gato. **F.** Carneiro. Branco: neuro-hipófise com recesso infundibular; pontilhado denso: *pars tuberalis* da adeno-hipófise; pontilhado difuso: *pars distalis* da adeno-hipófise; preto: *pars intermedia* da adeno-hipófise. (De Dellmann H-D. *Veterinary Histology: An Outline Text-Atlas*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1971.)

cromóforas. Esses tipos celulares variam em tamanho, forma, número e posição, dependendo de espécie, gênero, idade e situação fisiológica (i. e., durante a prenhez e lactação ou após a remoção de gônada). Foram identificados mais cinco subtipos de células pela imunoistoquímica. Cada tipo celular (denominado “-trofo”) exprime um hormônio peptídico, proteico ou glicoproteico (denominada **tropina** [do grego *troph*, que significa “alimento”]) (Fig. 15.2E) e representa uma diferenciação definitiva e terminal. Vesículas secretórias armazenam as secreções no citoplasma antes que ocorra sinalização para sua exocitose (Fig. 15.4). As secreções incluem: hormônio somatotropina (hormônio do crescimento); lactotropina (mamotropina, prolactina); tireotropina (hormônio estimulante da tireoide); duas gonadotropinas (hormônio foliculoestimulante e hormônio luteinizante); e corticotropina (hormônio adrenocorticotrófico) (ver Tab. 15.1).

Acidófilos. Especificamente, consistem em **somatótrofos** que sintetizam e secretam **hormônio do crescimento (GH)** e ficam concentrados lateralmente na *pars distalis*; seus abundantes grânulos secretórios acidofílicos são tingidos com o corante laranja G e medem cerca de 300 a 400 nm de diâmetro. **Lactótrofos**, que produzem **prolactina (PRL)** e se coram de forma tênue com corantes eritrosina e carmim. O tamanho das células lactótrofas e a afinidade por corantes aumentam durante a prenhez e a lactação. Os grânulos secretórios acidofílicos dos lactótrofos podem ser bastante grandes e alcançar por volta de 800 nm de diâmetro.

Basófilos. **Tireótrofos** produzem **hormônio estimulante da tireoide (TSH)**, são mais numerosos no nível medioventral e podem ser detectados com corante de aldeído-fucsina; seus grânulos secretórios basofílicos medem cerca de 150 nm de diâmetro. **Gonadótrofos** co-exprimem **hormônio foliculoestimulante (FSH)** e **hormônio luteinizante (LH)**, são relativamente pequenos e tingidos com corantes de aldeído-tionina; seus grânulos secretórios basofílicos armazenados medem em torno de 200 nm de diâmetro. **Corticótrofos** produzem **hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)** e encontram-se dispersos de maneira

uniforme na *pars distalis*. Essas células são menos conspícuas no interior dos aglomerados de células parenquimatosas e difíceis de serem identificadas com o microscópio ótico. De acordo com as espécies, os corticótrofos podem ser esféricos, ovóides ou estrelados. Seus grânulos basofílicos medem por volta de 150 a 200 nm de diâmetro e se coram com anticorpos anti-ACTH e anti-hormônio β -lipotropina (β -LPH). Esses hormônios peptídicos são derivados do processamento pós-translacional da **propiomelanocortina (POMC)**. Todos os três tipos celulares basofílicos são tingidos com ácido periódico de Schiff (PAS) e com corantes de azul Alcian.

Cromóforas. Os **cromóforas** são corados fracamente com corantes utilizados para identificação de acidófilos e basófilos. Alguns são considerados acidófilos e basófilos pós-secretórios. De modo ocasional, outros cromóforas formam o epitélio simples que reveste cistos de significado desconhecido. Ainda outros cromóforas de aspecto estrelado são entremeados entre as demais células da *pars distalis*. Foi sugerido que eles podem representar uma célula-tronco indiferenciada do parênquima adeno-hipofisário.

Pars intermedia

Em algumas espécies, o parênquima da *pars intermedia* está arranjado como epitélio colunar simples; em outras, é um epitélio colunar pseudoestratificado que invade o lobo neural; enquanto em outras (p. ex., cavalo), o parênquima demonstra grande desenvolvimento. **Melanótrofos** constituem a mais abundante célula parenquimatosa da *pars intermedia*; essas células secretam **hormônio estimulante dos α -melanócitos (α -MSH)** e β -LPH. Esses hormônios peptídicos são produtos processados de POMC e expressos pelos melanótrofos. Outras células parenquimatosas incluem aquelas revestidas por cistos, corticótrofos, células estreladas e epitélio simples que reveste a cavidade hipofisária. Os capilares sanguíneos não são tão disseminados como na *pars distalis*. Axônios hipotalâmicos terminam na *pars intermedia* e são axônios dopaminérgicos, serotoninérgicos, adrenérgicos e GABAérgicos (ácido γ -aminobutírico) que modulam a atividade do parênquima.

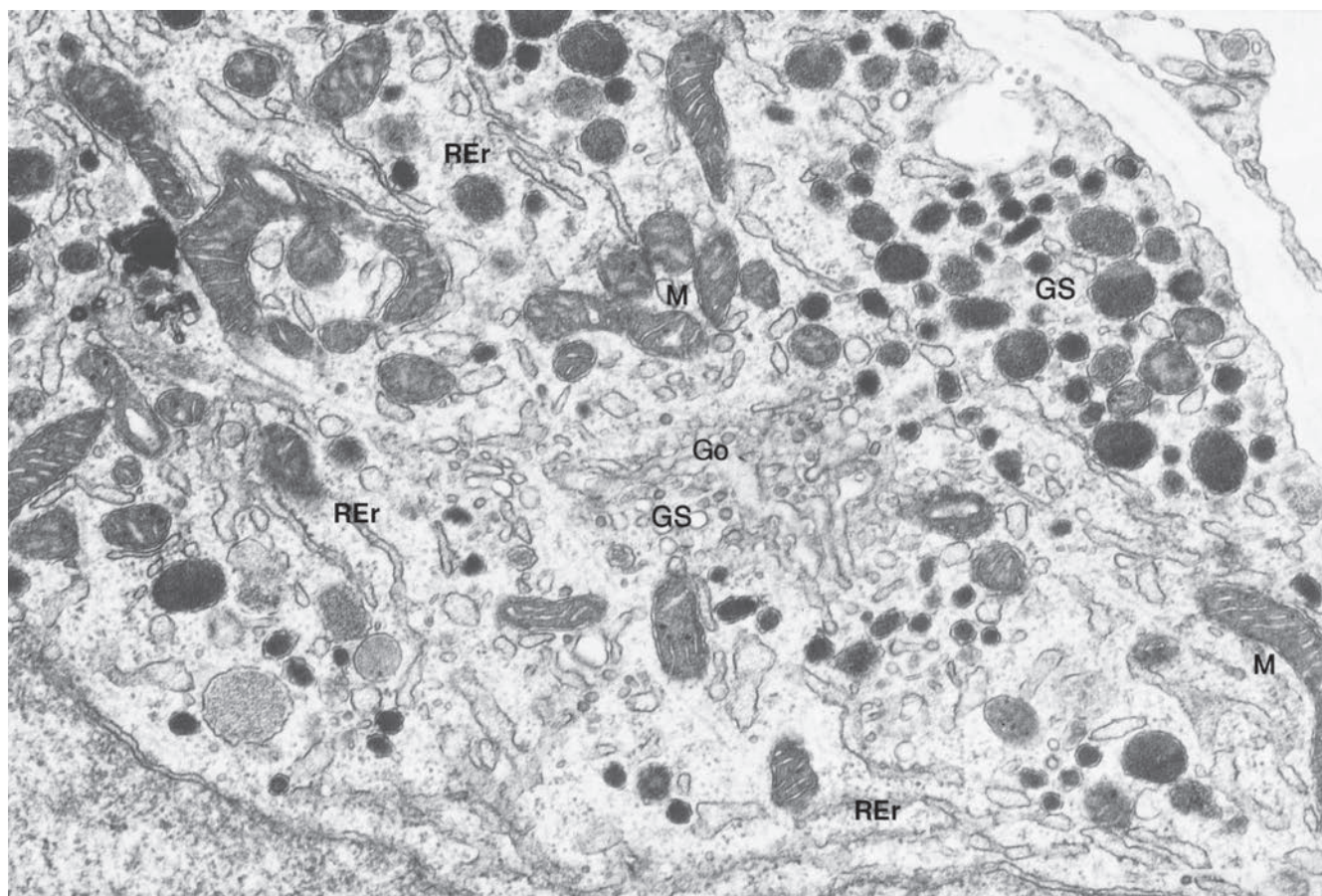


FIGURA 15.4 Organelas típicas de uma célula adeno-hipofisária: retículo endoplasmático granular (rugoso) (REr); complexo de Golgi (Go); mitocôndrias (M); e grânulos secretórios (GS) em estágios variados de maturação ($\times 28.000$).

Pars tuberalis

A *pars tuberalis* é composta por grupos de células que formam um tecido pregueado com pequenos cistos ocasionais (Figs. 15.2B e 15.5). Essa região da hipófise é atravessada por vênulas do sistema porta hipofisário que transportam sangue do plexo capilar primário na eminência mediana até o plexo capilar secundário na *pars distalis*. As células parenquimatosas da *pars tuberalis* possuem receptores de melatonina. Acredita-se que elas regulem o ciclo reprodutivo sazonal de alguns mamíferos domésticos (ver Epífise mais adiante). Outras células incluem células de revestimento de cistos, bem como alguns gonadótrofos e tireótrofos.

Neuro-hipófise

Trato hipotálamo-neuro-hipofisário

Grandes neurônios (magnocelulares) aglomerados no hipotálamo compõem a maioria dos **núcleos supraóptico** e **paraventricular**. Esses neurônios recebem de seus axônios informações sinápticas aferentes que sinalizam a exocitose de vesículas secretórias. Feixes desses axônios e suas células astrogliais de sustentação constituem a eminência mediana, o infundíbulo e o lobo neural da **neuro-hipófise** (Fig. 15.2B), os quais juntos formam a principal parte de uma extensão (em forma de trato) do hipotálamo conhecida como **trato hipotálamo-neuro-hipofisário**. A

neuro-hipófise contém os axônios de neurônios hipotalâmicos e **gliócitos centrais** (“pituícitos”), mas sem corpos celulares neuronais. Os corpos celulares neuronais no hipotálamo e os grânulos secretórios em seus axônios se coram positivamente com anticorpos contra **ocitocina** (OT) e contra **hormônio antidiurético** (ADH) (Figs. 15.6 e 15.7), também denominado **arginina vasopressina** (AVP). No porco, ocorre substituição de arginina por lisina e produção de lisina vasopressina (LVP). Neurônios produtores de ADH e neurônios produtores de OT estão presentes tanto nos núcleos supraópticos como nos núcleos paraventriculares. Vesículas secretórias que contém o hormônio são transportadas ao longo de microtúbulos até terminais axonais nas proximidades dos capilares sanguíneos no lobo neural. Ao longo do curso do axônio, as vesículas secretórias desenvolvem acúmulos locais (corpos de Herring); quando coradas com aldeído-fucsina, essas vesículas podem ser visualizadas pela microscopia ótica (Fig. 15.8).

Nos núcleos hipotalâmicos, os neurônios sintetizam pré-proocitocina, que é processada até ocitocina e neurofina; essas substâncias são acondicionadas em grânulos secretórios. A exocitose dos grânulos secretórios ocorre por meio de um mecanismo mediado por cálcio e iniciado por uma sinapse neural de redes sensitivas existentes no tronco cerebral (p. ex., informação sensitiva proveniente da lavagem do úbere da vaca na sala de ordenha ou sons da ninhada da porca). Quando liberada, a ocitocina se liga

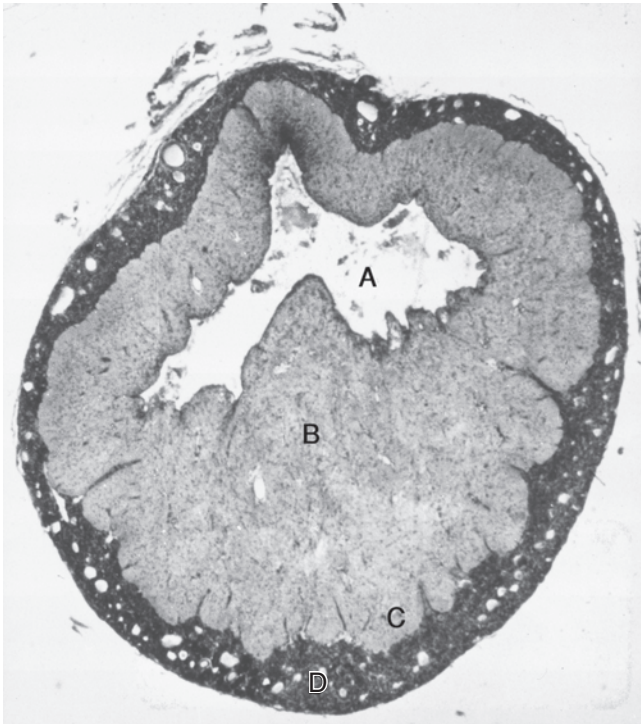


FIGURA 15.5 Secção no plano dorsal através da eminência mediana (grande ruminante). Recesso infundibular (A); zona interna (B); zona externa (C); *pars tuberalis* da adeno-hipófise com diversas vênulas portais (D). Tricromo de Masson ($\times 2$).

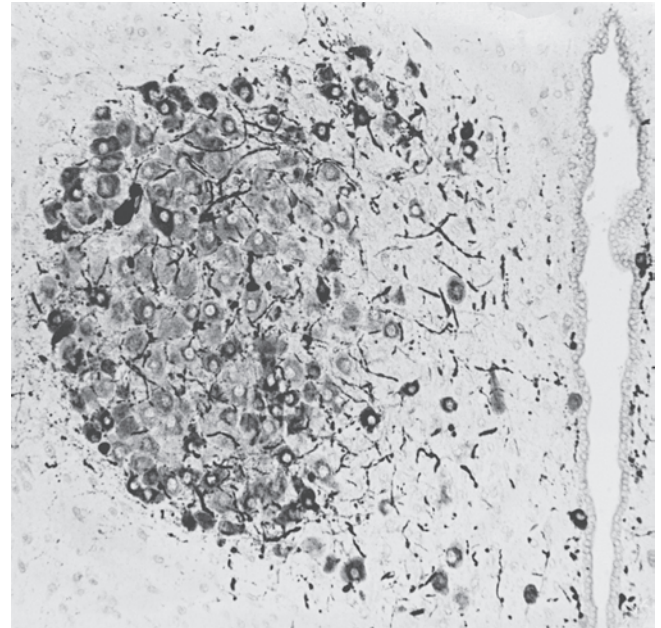


FIGURA 15.6 Neurônios neurosecretórios do núcleo paraventricular hipotalâmico marcado com anticorpos dirigidos contra hormônio antidiurético. Secção transversal ($\times 20$).

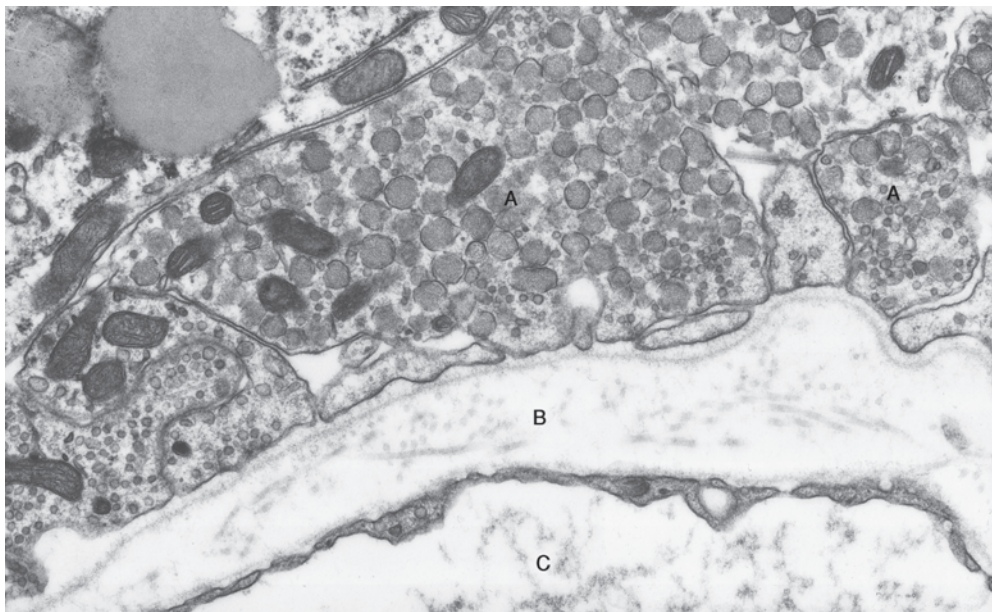


FIGURA 15.7 Axônios de neurônios neurosecretórios (A) adjacentes a uma lâmina basal, tecido conjuntivo intersticial (B) e um capilar fenestrado (C) no lobo neural da neuro-hipófise. Terminais axonais com grandes vesículas secretórias elétron-densas que contêm hormônio; com a despolarização do neurônio, o conteúdo das vesículas é liberado por exocitose ($\times 31.500$).

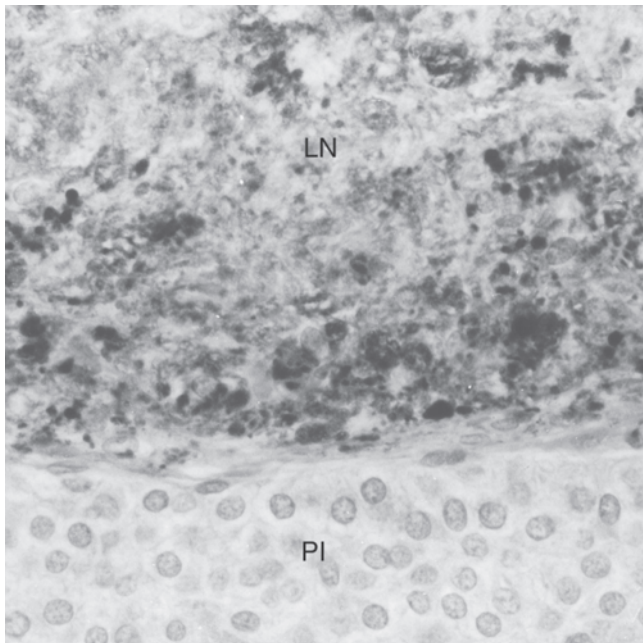


FIGURA 15.8 Hipófise de gato. A coloração escura no interior do lobo neural (LN) indica acúmulos de grânulos neurosecretórios (corpos de Herring). Pars intermedia da adeno-hipófise (PI). Aldeído-fucsina (x 40).

a seu receptor em células mioepiteliais dos alvéolos e dutos mamários, causando contração celular provocada pelos miofilamentos, o que resultará na “descida do leite”. Além disso, a ocitocina também se liga a seu receptor em miócitos lisos do miométrio, promovendo a contração uterina e o parto, e a seu receptor no cérebro, o que propicia o início dos comportamentos maternos específicos para a espécie (p. ex., ovelha).

Outros neurônios no hipotálamo sintetizam a pré-provasopressina, que é processada até ADH e neurofisina. Grânulos secretórios para ADH são armazenados e liberados de maneira similar aos grânulos de ocitocina. A liberação é sinalizada por sinapses sensitivas de neurônios que monitoram propriedades do ambiente interno, por exemplo, aumento da osmolalidade do plasma ou redução do volume sanguíneo (hipovolemia). O ADH atua no rim por meio da ligação com o receptor V2 e a ativação dos canais de água (aquaporina 2) na membrana apical das células do túbulo coletor, reduzindo a perda de água através da urina (efeito antidiurético). O ADH também se liga a seu receptor V1 no músculo liso vascular, causando aumento do tônus dos miócitos, constrição vascular e elevação da pressão arterial. Ademais, a ligação do ADH ao receptor V3 nos corticotrófos hipofisários provoca liberação de ACTH e elevação da secreção de aldosterona. A produção insuficiente de ADH resulta em diabetes insípido, que é caracterizado por aumento do volume de urina diluída.

Eixo hipotálamo-adeno-hipofisário

Neurônios do hipotálamo também regulam os sistemas neuroendócrino e autonômico. No hipotálamo, uma população geralmente difusa de pequenos neurônios (parvicelulares) sintetiza hormônios, que se direcionam para as células da *pars distalis*. Esses são denominados **hormônios liberadores** (fatores); essas substâncias afetam a liberação, por exocitose, dos hormônios específi-

cos expressados e sintetizados na *pars distalis*. Por outro lado, as funções da *pars intermedia* são reguladas por inervação, enquanto a regulação das células na *pars tuberalis* permanece obscura.

Os hormônios liberadores do hipotálamo são transportados no interior de axônios de neurônios hipotalâmicos até a periferia da eminência mediana, na qual são liberados nas proximidades do **plexo capilar primário do sistema porta hipotálamo-hipofisário** (do grego *portal*, significando “portão”). Os capilares são drenados por **vênulas hipofisárias** que fluem através da *pars tuberalis* ao **plexo capilar secundário** na *pars distalis*. Esse sistema porta vascular estabelece a base anatômica de um **eixo hipotálamo-adeno-hipofisário**.

Na *pars distalis*, as neurosecreções hipotalâmicas deixam o plexo capilar secundário (sinusoide) e se ligam a receptores específicos em suas respectivas células-alvo adeno-hipofisárias. Em seguida, hormônios são liberados das células-alvo e então afetam outras células-alvo na periferia. Por sua vez, as células-alvo periféricas sintetizam e liberam hormônios na circulação que realizam a mediação de um **feedback negativo** em outras células-alvo ou um **feedback positivo** aos neurônios hipotalâmicos e células da *pars distalis*.

O **hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH)** (hormônio liberador de somatotropina [SRH]) é liberado de neurônios do núcleo arciforme em resposta à estimulação neural (p. ex., durante o sono e o exercício). Esse hormônio se liga a seu receptor nos somatotrófos da *pars distalis*. O receptor de GHRH consiste em um **receptor pareado com proteína G (GPCR)**, o qual, ao ser ativado, eleva a concentração intracelular de monofosfato de adenosina 3', 5'-cíclico (AMPc), que inicia a exocitose (mediada por cálcio) de vesículas secretórias que contêm hormônio do crescimento. O **hormônio do crescimento (GH)** é uma proteína de 22 Kda. O receptor de GH é uma tirosina quinase (da família dos receptores de citocinas) que, quando se liga a GH, forma um dímero, levando à fosforilação por tirosina de moléculas sinalizadoras *downstream* (fatores de transcrição). O GH se direciona a todas as células, mas especialmente a hepatócitos, miócitos esqueléticos, adipócitos e condrócitos da placa de crescimento. Ele induz um efeito anabólico no músculo, no fígado e na cartilagem, além de estimular a síntese e a liberação de fator I de crescimento semelhante à insulina (IGF-I; somatomedina). O IGF-I promove a mediação de efeitos adicionais de GH pela interferência em condroblastos, promovendo sua proliferação e, portanto, causando crescimento do esqueleto. O GH executa sua própria sub-regulação (*feedback* negativo) ao estimular neurônios produtores de somatostatina no hipotálamo. Essa substância se liga a seu GPCR nos somatotrófos produtores de GH, desacoplando a produção de AMPc e suprimindo a liberação de GH.

Pouco se sabe ainda sobre o **fator liberador de prolactina (PRF)**. A **prolactina (PRL)** é principalmente regulada pela inibição tônica proporcionada pela dopamina proveniente do hipotálamo. A dopamina se liga a seu receptor de membrana D2 em lactotrófos da *pars distalis*, desacoplando AMPc, baixando o cálcio intracelular e inibindo a liberação de prolactina. Diversos estímulos resultam em liberação de PRL pelos lactotrófos (p. ex., TRH, OT, ADH, angiotensina II). Estresse neurogênico e estímulos sensitivos da sucção (pelo filhote) podem suplantam a inibição da dopamina. PRL é uma proteína com 23 Kda; o seu receptor é uma tirosina quinase. Essa proteína se direciona para seu receptor nas

células epiteliais da glândula mamária, causando fosforilação de tirosina de moléculas sinalizadoras que estimulam a proliferação e a diferenciação dos epitelíocitos como células sintetizadoras de leite. Além disso, o PRL se liga a seu receptor em neurônios dopaminérgicos do hipotálamo e aumenta a síntese e a liberação de dopamina, o que inibe a liberação de PRL na *pars distalis*. Junto ao GH, o PRL também estimula o sistema imunológico de maneira mais específica a proliferação e a diferenciação de linfócitos.

O **hormônio liberador de tireotropina (TRH)** é liberado de pequenos neurônios no núcleo paraventricular e conectado ao seu GPCR em tireótrofos (ver Fig. 15.13). A ligação resulta na ativação de fosfolipase C e PI3-quinase e na elevação da concentração de cálcio intracelular, que está envolvido na exocitose do **hormônio estimulante da tireoide (TSH; tireotropina)**. O TSH é uma glicoproteína que é transportada no sangue até as células epiteliais tireoidianas, nas quais se liga a seu GPCR e estimula a síntese e o armazenamento de tireoglobulina e a liberação dos hormônios tireoidianos, **triiodotironina (T₃)** e **tetraiodotironina (T₄)**. Por sua vez, o *feedback* negativo de T₃ ou T₄ ao hipotálamo e à *pars distalis* regula a produção de TRH e TSH, respectivamente.

O **hormônio liberador de gonadotropina (GnRH)** é um hormônio proteico liberado de neurônios difusamente dispersos no hipotálamo; o GnRH se liga a seu GPCR pelo gonadótropo, elevando a concentração intracelular de cálcio e ativando a proteína quinase C. Esta sinaliza a coexpressão, a síntese e a liberação dos hormônios glicoproteicos **hormônio foliculoestimulante (FSH)** e **hormônio luteinizante (LH)**. Na fêmea, o FSH se liga a seu GPCR nas **células epiteliais foliculares**; no macho, ele se liga a seu GPCR nas **células sustentaculares** (células de Sertoli) do testículo. Em ambos os gêneros, a produção de **estrogênio** é sinalizada por FSH. Na fêmea, o LH se liga a seu GPCR nas **células da teca interna**, sinalizando a produção de **testosterona**, e nas células foliculares e teca do folículo pós-ovulatório, sinalizando a produção de **progesterona**. Células no estroma intersticial ovariano na porca, na gata, na coelha e na mulher também produzem testosterona. No macho, o LH (também denominado hormônio estimulante das células intersticiais [ICSH]) se liga a seu GPCR nas **células intersticiais** (células de Leydig), sinalizando a produção de testosterona. Além dos efeitos em outras células-alvo, esses esteroides gonadais se ligam a células no hipotálamo e na *pars distalis*, regulando de forma negativa a produção de GnRH e das gonadotropinas. O FSH também estimula as células foliculares, as células do corpo lúteo e as células sustentaculares para que ocorra síntese de **inibina** e **ativina**. Como membros da superfamília TGF- β de fatores do crescimento, inibina e ativina inibem ou ativam, respectivamente, a produção de FSH pela hipófise.

O **hormônio liberador de corticotropina (CRH)** é um hormônio proteico liberado de pequenos neurônios no núcleo paraventricular em resposta à sinalização neural (ver Fig. 15.20). O CRH se liga a seu GPCR nos corticotropos, elevando a concentração intracelular de AMPc e permitindo o início à exocitose (mediada por cálcio) de vesículas secretórias que contêm **hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)**. O ADH potencializa a liberação de ACTH pelos corticotropos; o ADH e o CRH são coexpressos em neurônios do núcleo paraventricular que terminam na

eminência mediana, nas proximidades do plexo capilar primário do sistema porta. IL-1 β , IL-6 e TNF- α têm ação no hipotálamo para aumentar a produção de CRH. O ACTH é um dos produtos de clivagem pós-translacional do pró-hormônio POMC, processado em corticotropos para a formação de ACTH, α -MSH e β -LPH. Ele se liga a seu GPCR nas células parenquimatosas do córtex adrenal e, por meio de adenilato ciclase e AMPc, ativa proteínas que aumentam a transcrição das enzimas envolvidas na biosíntese dos hormônios esteroides (p. ex., glicocorticoides). Os glicocorticoides regulam negativamente a síntese de POMC e a liberação de ACTH na *pars distalis*. Em resposta ao estresse, os sinais criadores de maior informação neurogênica para o hipotálamo suplantam essa inibição de ACTH pelos glicocorticoides.

Epífise cerebral (glândula pineal)

A glândula pineal é uma evaginação que ocorre na linha média do aspecto dorsocaudal do epitélamo do diencéfalo, ao qual permanece preso por uma haste que contém pequeno recesso do ventrículo III (Fig. 15.9A). A pineal (do latim *pinus*, “pinheiro, cone de pinheiro”) está envolvida pela pia-aracnoide, da qual origina-se a irrigação sanguínea para a glândula. Como um derivado do epitélio neural, o parênquima está composto de **pinealócitos** e **gliócitos centrais** semelhantes a astrócitos; os processos desses dois tipos celulares formam o **neurópilo** entre as células (Fig. 15.9B). A barreira hematoencefálica não é funcional nesse órgão circunventricular, e as secreções do pinealócito têm fácil acesso aos capilares sanguíneos; as secreções pineais também aparecem no líquido cefalorraquiano. Em animais idosos, podem estar presentes depósitos calcificados de proteínas (concreções) denominados *corpora arenacea* (areia cerebral). Os depósitos podem ser facilmente resolvidos no neurópilo intercelular, mas seu significado funcional ainda é desconhecido.

Os **pinealócitos** compartilham junções de hiato e estendem axônios para diversos locais, inclusive outros pinealócitos, capilares adjacentes (Fig. 15.9C) e a base do revestimento endotelial do recesso ventricular. O pinealócito recebe informações sinápticas de axônios simpáticos que avançam pela adventícia de arteríolas que irrigam a pineal. Os neurônios simpáticos dos quais esses axônios se originam estão situados nos gânglios cervicais craniais. Esses neurônios recebem informações de neurônios pré-ganglionares na substância cinzenta intermediária do primeiro segmento torácico da medula espinal. Os neurônios torácicos estão ligados às informações ópticas ao núcleo reticular trigêmeo através de um trato reticuloespinal e, por sua vez, a projeções axonais provenientes do núcleo supraquiasmático do hipotálamo. O nervo óptico remete projeções para sinapses no núcleo supraquiasmático.

A função pineal está ligada a sinais visuais que transmitem informação sobre a luz ambiente. A maior parte do que se sabe sobre o mecanismo da função pineal baseia-se em dados obtidos do rato, da ovelha e do cavalo. Um biorritmo, também conhecido como ritmo circadiano, foi ligado à intensidade da luz amarelo-verde no ambiente, caracterizando a atividade secretória do pinealócito. O sinal primário para o pinealócito é a noradrenalina, liberada pelo axônio simpático, que se liga a seu receptor β -adrenérgico. A luz recebida por um sistema visual intacto inibe essa

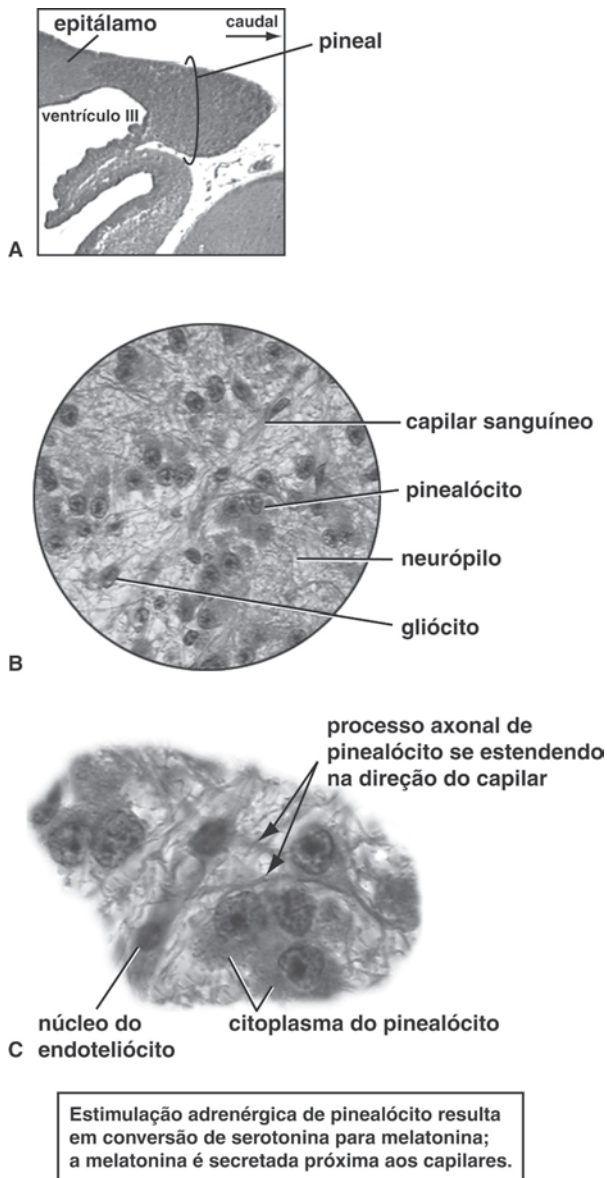


FIGURA 15.9 Seção sagital mediana, pineal e hipotálamo de filhote de cão. **A:** $\times 2$; **B:** $\times 40$; **C:** $\times 100$. Tricrômio de Masson modificado por corante açafreão.

estimulação adrenérgica, e o pinealócito libera **serotonina**. Na fase escura, a estimulação adrenérgica é operacional, resultando na ativação do GPCR β -adrenérgico no pinealócito. A elevação resultante de AMPc induz a expressão de *N*-acetiltransferase, que converte serotonina em **melatonina**. A melatonina é liberada à medida que é sintetizada, em vez de ser armazenada. Esse hormônio, secretado por axônios que terminam nas proximidades dos capilares, circula pelo sangue. Nas células-alvo, ele se liga a seu GPCR e inibe neurônios no núcleo supraquiasmático; também inibe a liberação de gonadotropina da *pars distalis* por um mecanismo desconhecido. Em animais domésticos sazonalmente poliétricos, a atividade pineal resultante na síndrome de melatonina está ligada a uma variação sazonal (circum-anual) dependente da espécie no fotoperíodo ambiental, bloqueando a liberação de gonadotropinas, além de ter um “efeito antigonadotrófico”.

Glândula tireoide

O parênquima da tireoide (do grego *thyreos*, que significa “escudo oblongo”; e *eidos*, “forma”) é derivado do endoderma faríngeo, como uma extensão tubular ventral em sentido caudal, ao longo da linha média, que começa na raiz da língua. Inicialmente, a tireoide se desenvolve como glândula exócrina; mas o duto desaparece e o parênquima é desenvolvido na forma de muitos folículos sustentados por um delicado estroma intersticial (mesodérmico) de tecido conjuntivo colágeno reticular ou frouxo (Fig. 15.10B). O estroma sustenta um plexo profuso de

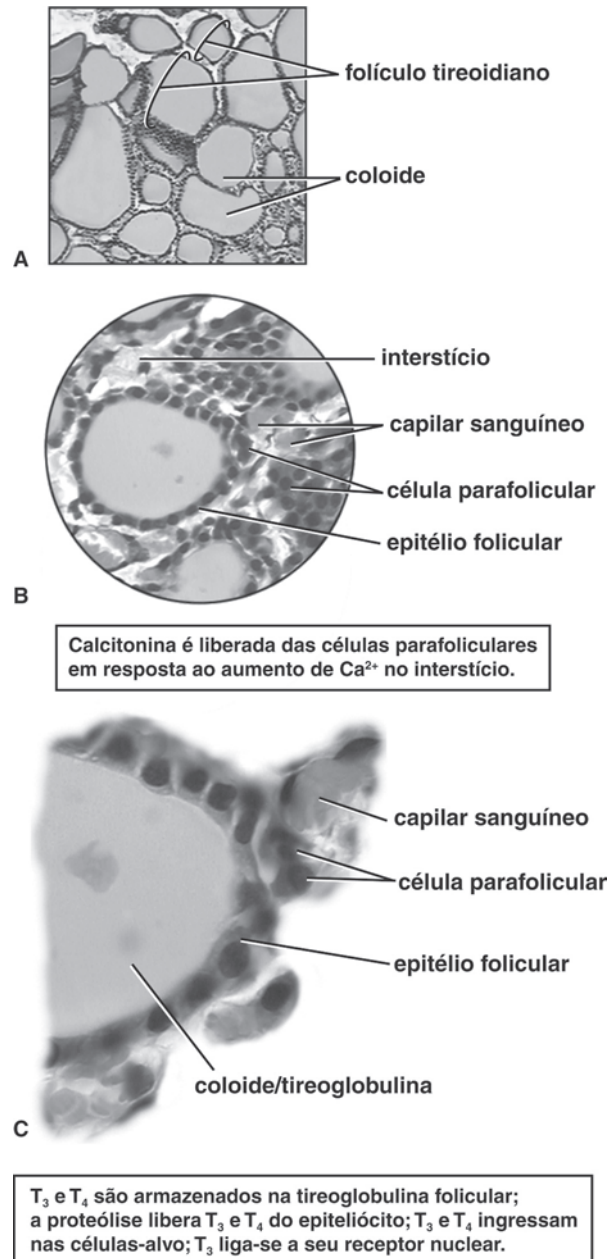


FIGURA 15.10 Plano seccional aleatório, tireoide de cão. **A:** $\times 4,5$; **B:** $\times 40$; **C:** $\times 100$. Hematoxilina e eosina.

sinusoides sanguíneos, capilares linfáticos e axônios adrenérgicos. Uma migração subsequente de células provenientes da bolsa faríngea IV forma o corpo ultimobranquial. Conforme esse corpo avança para fundir-se com a tireoide em desenvolvimento, a estrutura é colonizada por células migratórias da crista neural. Essas células da crista neural se diferenciam na tireoide como células parafoliculares (produtoras de calcitonina, “C”) (Fig. 15.10B e C).

O **folículo tireoidiano** é delineado por um epitélio simples, cujas células ficam unidas por complexos juncionais nas proximidades do lúmen. O tamanho dos folículos varia desde alguns μm até várias centenas de μm de diâmetro (Fig. 15.10A). Curiosamente, em comparação com outros tecidos endócrinos, o epitélio folicular apresenta polaridade. As **células epiteliais foliculares** polarizadas (Figs. 15.10C e 15.11) variam em altura (colunares, cuboide, escamosas), dependendo de sua atividade sintética. Células colunares indicam folículos bastante secretórios, enquanto células escamosas estão ligadas a folículos em estado de repouso. As células foliculares exibem um retículo endoplasmático granular elaborado, complexo de Golgi e vesículas secretórias, características de células ativas na síntese de proteína. A **tireoglobulina**, uma glicoproteína, sofre exocitose na superfície apical da célula epitelial folicular; essa glicoproteína iodada, que se acumula no lúmen folicular, também é conhecida como **coloide**. Além disso, essas células epiteliais foliculares são ativadas de forma simultânea na endocitose do coloide ao partir do lúmen folicular, através de processos celulares apicais, e na proteólise de tireoglobulina, assim como evidenciado também pela presença de lisossomos e fagolisossomos (lisossomos secundários).

Tanto TSH como as informações adrenérgicas estimulam GPCRs, levando à elevação de AMPc intracelular, que promove a mediação da síntese de tireoglobulina, bem como a liberação dos hormônios tireoidianos. A tireoglobulina é um dímero glicosilado que contém sítios de tirosila capazes de serem iodados. As enzimas participantes na iodação de tireoglobulina são o sim-

portador de iodeto e a tireoide peroxidase (Fig. 15.12). Em sua membrana basolateral, a célula epitelial expressa uma proteína de membrana integral, o **importador de iodeto de sódio**, que importa ativamente sódio e iodeto e que concentra de maneira eficaz iodeto no epitelíócito. A **tireoide peroxidase** também é expressa e incorporada na membrana apical. Na presença de peróxido de hidrogênio, o iodeto é convertido em iodo, e um ou dois íons são incorporados em cada resíduo tirosila, formando **mono-** ou **diiodotirosina** (T_1 ou T_2). A peroxidase catalisa o acoplamento dos resíduos iodotirosila em um dímero de tireoglobulina, formando **tri-** ou **tetraiodotironina** (T_3 ou T_4). Em geral, a T_4 é denominada **tiroxina**. Se ocorrer declínio na produção dos hormônios tireoidianos, a tireoglobulina armazenada poderá proporcionar o hormônio necessário durante muitos dias.

A liberação da tireoglobulina armazenada é efetuada por endocitose de coloide através da extensão de microvilosidades e lamelípódios das células foliculares. Vesículas endocitóticas que possuem coloide se fundem com lisossomos, e a proteólise da tireoglobulina libera T_1 , T_2 , T_3 ou T_4 . Apenas T_3 e T_4 são liberados no sangue pela superfície celular basolateral por difusão através da membrana.

A síntese, a iodação e a proteólise da tireoglobulina ocorrem simultaneamente na mesma célula e são reguladas por TSH (Fig. 15.13). As junções de hiato permitem uma atividade sincrônica de todas as células que revestem determinado folículo.

As T_3 e T_4 são solúveis na membrana das células-alvo. A T_3 é a forma ativa do hormônio; a T_4 , que ingressa no citoplasma de uma célula-alvo, é desiodada para formar a T_3 . As células-alvo de T_3 expressam o receptor de T_3 , um membro da família de receptores nucleares de esteroides. A T_3 atua nas células-alvo ao ingressar no núcleo e se ligar a seu receptor. Na ausência de T_3 , o receptor já se encontra no núcleo, ligado ao elemento de resposta hormonal (HRE) do DNA, e funciona como repressor da transcrição. A ligação do ligante de T_3 a seu receptor hormonal nuclear

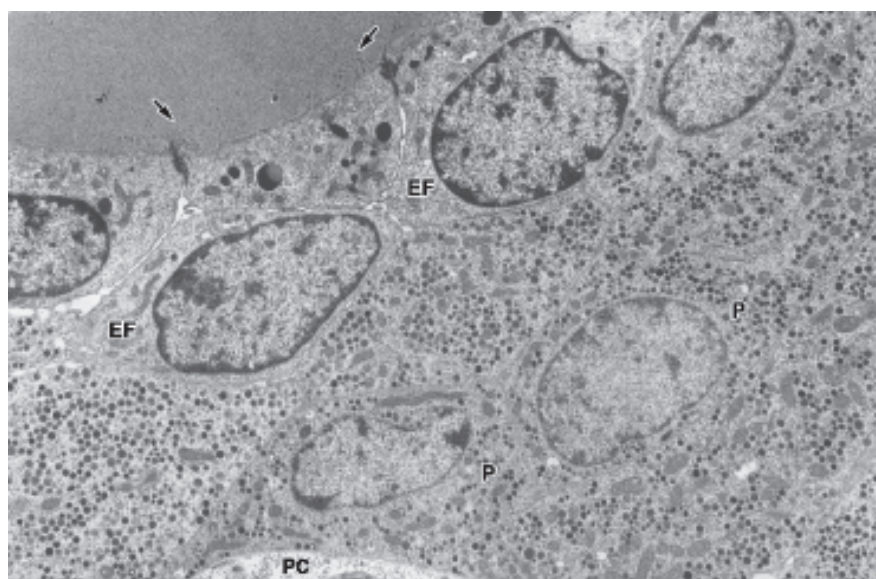


FIGURA 15.11 Parênquima tireoidiano, cão. Epiteliócitos foliculares (EF) formam o revestimento do folículo. Microvilosidades (setas) se projetam no coloide; células parafoliculares (P) produtoras de calcitonina situam-se próximas a um espaço pericapilar (PC) ($\times 7.900$). (Cortesia de K. R. Moore e S. L. Teitelbaum.)

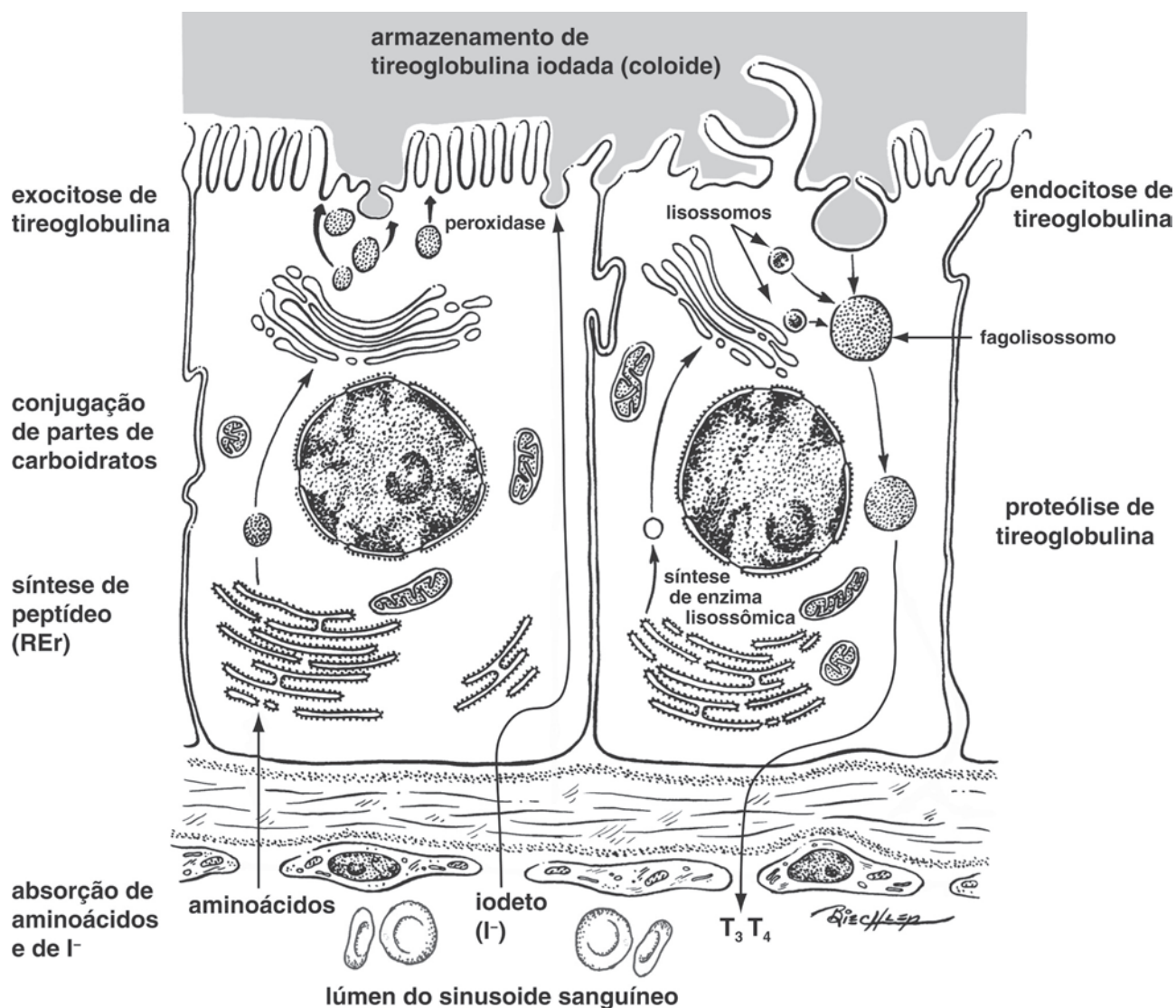


FIGURA 15.12 Ilustração esquemática da biossíntese de tireoglobulina (à esquerda) e sua reabsorção e proteólise (à direita). Para finalidades didáticas, os eventos estão ilustrados em duas células, mas ocorrem de forma simultânea na mesma célula. Retículo endoplasmático rugoso (REr).

desloca os complexos correpressores transcrpcionais e permite que o receptor ligado a T_3 ative a transcrição. Assim, o receptor de T_3 é um trans-ativador induzido por ligante; genes transcritos afetam a taxa metabólica basal, a termogênese e a gliconeogênese. Na eminência mediana e na *pars distalis*, T_3 funciona regulando de maneira negativa a liberação de TRH e TSH, respectivamente.

Com frequência, as células **parafoliculares** estão posicionadas no compartimento basolateral entre células epiteliais foliculares e no interior da lâmina basal, enquanto outras formam aglomerados entre os folículos (Figs. 15.10B e C). Essas grandes células epitelioides (predominantes no cão) sintetizam a **calcitonina** e são células APUD (absorção e descarboxilação de precursores aminados) (ver mais adiante Células do sistema neuroendócrino difuso). A síntese e a liberação de calcitonina são reguladas não pela *pars distalis*, mas pela concentração de cálcio no líquido intercelular. Quando há elevação da concentração in-

tercelular de cálcio, os GPCRs na célula parafolicular sensíveis a esse mineral podem detectar o aumento de cálcio e desencadear a liberação de calcitonina. A gastrina também promove liberação de calcitonina (ver Células enteroendócrinas). A calcitonina se liga a seu GPCR em osteoclastos e no epitélio renal, baixando a concentração de cálcio no sangue e no líquido intersticial por um mecanismo de inibição da atividade do osteoclasto e por reduzir a reabsorção do mineral, respectivamente.

Glândula paratireoide

As glândulas paratireoides são derivadas do endoderma das bolsas faríngeas III e IV. Enquanto o primórdio tireoidiano é deslocado em sentido caudoventral desde a raiz da língua até o pescoço, aglomerados de células endodérmicas das bolsas se unem ao tecido tireoidiano para formar as paratireoides. A paratireoide

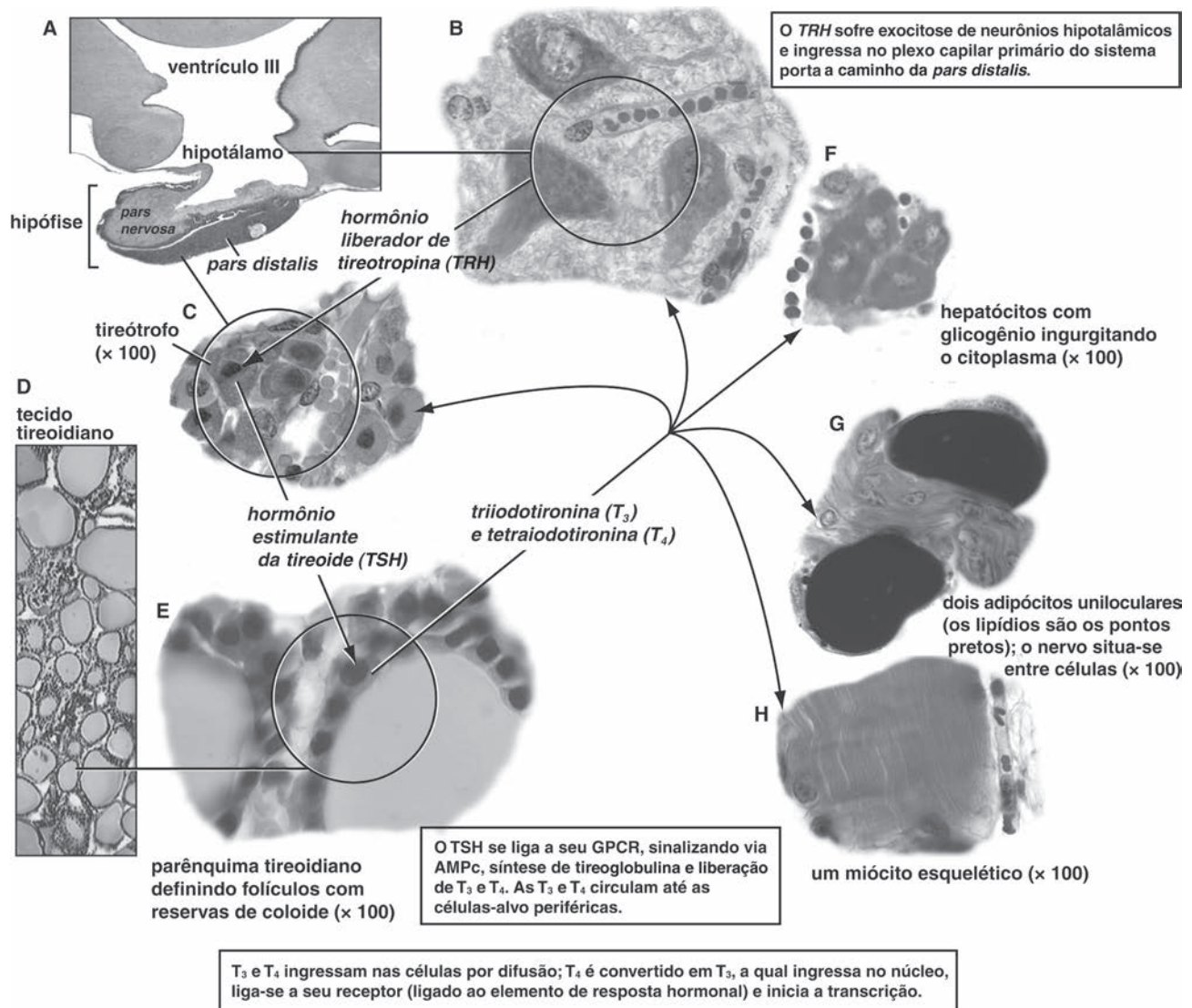


FIGURA 15.13 Ilustração resumindo a biologia molecular, celular e histológica da tireoide. **A.** Hipotálamo e hipófise. Hematoxilina e eosina (× 2). **B.** Parênquima do hipotálamo. Tricrômio de Masson modificado por corante açafão (× 100). **C.** Parênquima da *pars distalis*. Hematoxilina e eosina (× 100). **D.** Tecido tireoidiano. Hematoxilina e eosina (× 4,5). **E.** Parênquima da tireoide. Hematoxilina e eosina (× 100). **F.** Parênquima do fígado. Ácido periódico de Schiff (× 100). **G.** Adipócitos uniloculares intersticiais. Preto Sudan B (× 100). **H.** Músculo esquelético. Tricrômio de Masson modificado por corante açafão (× 100).

externa craniana (Fig. 15.14A) se forma da bolsa III, ao passo que a paratireoide interna caudal se forma da bolsa IV. Cada glândula é separada da tireoide por um estroma que forma uma cápsula (Fig. 15.14B); o parênquima é sustentado por um interstício delicado que contém um extenso plexo capilar (Fig. 15.14D). O parênquima está disposto na forma de um grande aglomerado uniforme e firmemente compactado de pequenas **células principais** (Fig. 15.14C e D). Acredita-se que as ligeiras variações na afinidade de coloração das células principais apenas reflitam diferenças no ciclo secretório. As glândulas paratireoides do cavalo, da vaca e do ser humano possuem algumas **células oxifílicas** (acidófilas) dispersas e de grandes dimensões com função desconhecida.

A célula principal sintetiza o **hormônio paratireoideo (PTH)**, que eleva e mantém uma concentração normal de cálcio

no sangue e no líquido intersticial. A síntese e a liberação de PTH são reguladas pela concentração de cálcio no líquido intercelular. A célula principal possui GPCRs sensíveis ao cálcio que monitoram a queda na concentração extracelular de cálcio. Quando estimulado, o receptor ativa fosfolipase C e PI3-quinase, levando a uma elevação na concentração do cálcio intracelular. O aumento da concentração de cálcio promove abertura dos canais de cálcio na membrana plasmática, aumento do cálcio intracelular e exocitose de PTH; este se liga a seu GPCR nas células-alvo, elevando a concentração de AMPc e melhorando a atividade das enzimas em osteócitos e osteoclastos, no epitélio renal e no intestinal. O PTH melhora a reabsorção de cálcio dos ossos (ativação de osteoclastos) e a absorção desse mineral através dos epitélios renal e intestinal.

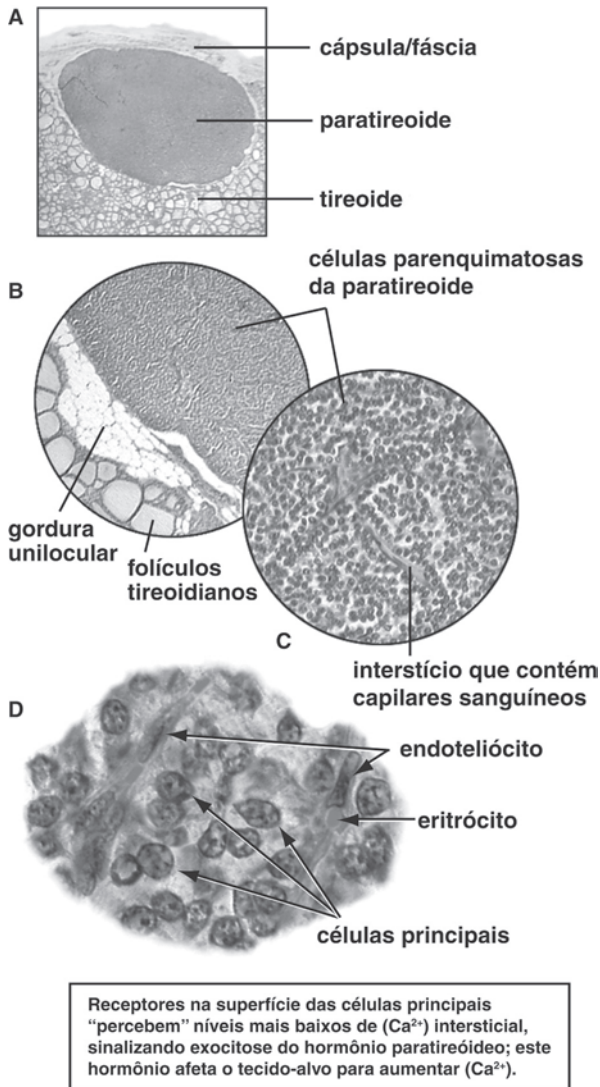


FIGURA 15.14 Plano seccional aleatório, paratireoide do cão. **A.** Paratireoide com tireoide ($\times 4,5$). **B.** $\times 10$. **C.** Parênquima e estroma vascular ($\times 40$). **D.** Parênquima e capilares sanguíneos ($\times 100$). Hematoxilina e eosina.

Glândula adrenal

As glândulas adrenais (do latim *ad*, que significa “perto de”; e *rene*, “rim”) são compostas de um córtex externo, derivado do mesoderma intermediário, e de uma medula interna, derivada do ectoderma da crista neural. A diferenciação das células medulares resulta de sinais disponíveis ao longo do trajeto migratório durante o desenvolvimento e é mantida pela exposição a glicocorticoides que deixam o córtex através da medula. Uma robusta cápsula de tecido conjuntivo colagenoso denso irregular envolve o córtex, e um invólucro delicado de tecido conjuntivo separa o córtex da medula. O estroma é escasso tanto no córtex como na medula; algumas trabéculas se estendem desde a cápsula para a medula que contém arteríolas e axônios simpáticos pré-ganglionares. A dupla irrigação sanguínea do córtex e da medula provém de um

plexo arteriolar na cápsula, que alimenta os sinusoides fenestrados do córtex, bem como as arteríolas que avançam diretamente até a medula. Essas circulações se fundem na medula, formando sinusoides medulares, seios venosos e, por fim, a veia medular.

Córtex adrenal

A arquitetura histológica e as afinidades de coloração do parênquima do córtex adrenal originam um padrão de zonação (da parte mais externa até a mais interna): zona glomerulosa (arçiforme), zona fasciculada e zona reticular (Fig. 15.15A e B). A zona glomerulosa (arçiforme) constitui o **córtex externo**; as zonas fasciculada e reticular formam o **córtex interno**. Na interface dos corticais externo e interno, há uma estreita faixa, a **zona intermediária**, constituída por pequenas células indiferenciadas que compõem as células-tronco blastêmicas, as quais geram parênquima de reposição para o córtex interno e também para o córtex externo (Fig. 15.15D).

Arranjado na forma de tufo de células epiteliais (**zona glomerulosa** em ruminantes e em humanos) (Fig. 15.16A) ou como arcos de células colunares (**zona arçiforme** em cavalos, porcos e carnívoros) (Figs. 15.15B e 15.16B), o córtex externo é a origem de **mineralocorticoides** (**aldosterona** e **corticosterona**). Essa zona se desenvolve no período perinatal como a última das zonas corticais a surgir. As organelas e inclusões do parênquima cortical externo são aquelas da esteroidogênese, mas, ao contrário das mitocôndrias arredondadas no córtex interno, as mitocôndrias são alongadas e apresentam cristas lamelares. Quando presentes, as células colunares são bipolares, exibindo gotículas de lipídios nos dois polos (Fig. 15.15C). Surgindo da zona intermediária, as células da zona glomerulosa (córtex externo) se diferenciam e, por sua vez, sofrem apoptose nessa zona.

A **zona fasciculada** consta de colunas radiadas (cordões) de células esféricas, separadas por sinusoides e enfeixadas na forma de fascículos; essas células produzem **glicocorticoides** (**cortisol** e **cortisona**) (Figs. 15.15E e 15.17). A **zona reticular** é formada por células poliédricas, dispostas em forma de rede de cordões e placas anastomosantes, separadas por grandes sinusoides (Figs. 15.15F e 15.18). Essas células sintetizam pequenas quantidades de **andrógenos**. As células da zona reticular são as mais antigas do córtex interno, e frequentemente são observadas células em apoptose. As células do córtex interno migram da zona intermediária, e por sua vez formarão a zona fasciculada e, em seguida, a zona reticular. Durante a migração celular, as células se diferenciam, a princípio expressando as enzimas da síntese dos glicocorticoides e, mais tarde, as enzimas da síntese dos esteroides sexuais. As organelas e inclusões do parênquima cortical interno são aquelas da maior parte da esteroidogênese, ou seja, um abundante retículo endoplasmático liso, mitocôndrias grandes e arredondadas com cristas tubulovesiculares e numerosas gotículas de lipídios. Com relação ao armazenamento dos lipídios, os porcos são uma exceção, pois não armazenam essa substância em suas células parenquimatosas corticais. As células na zona reticular apresentam com frequência grânulos de lipofusina e os núcleos picnóticos indicativos de apoptose.

A **aldosterona** é liberada das células no córtex adrenal externo como consequência da sinalização da angiotensina II. A síntese de

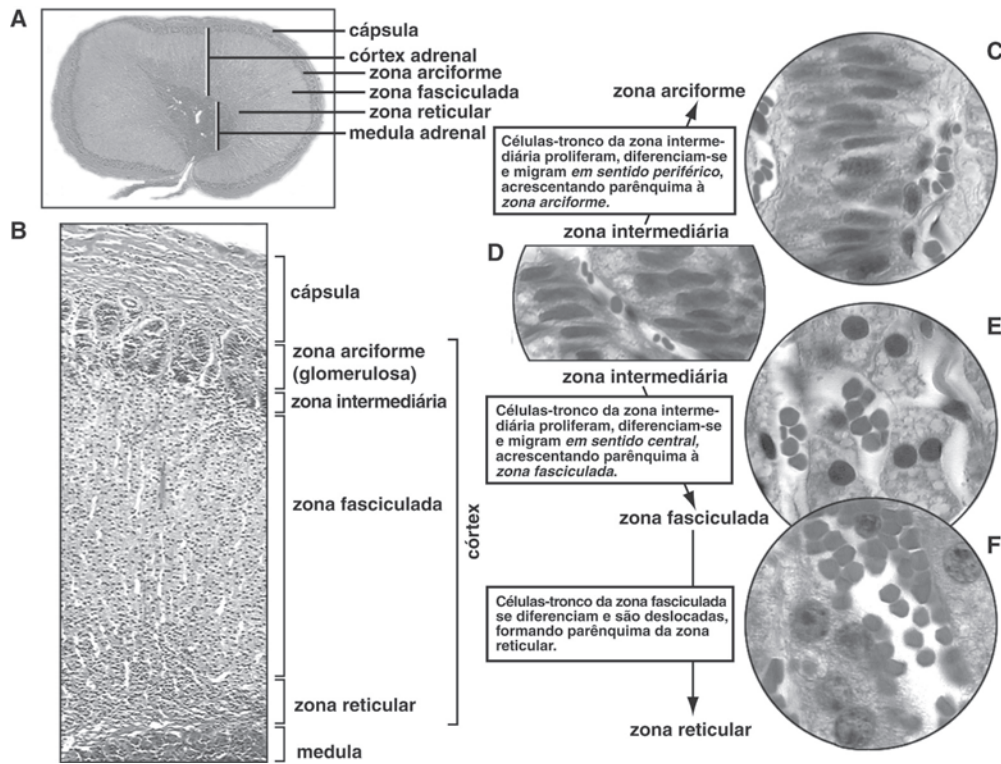


FIGURA 15.15 Glândula adrenal de cão. **A.** ($\times 1$). **B.** Parênquima e estroma, córtex adrenal ($\times 10$). **C.** Parênquima, zona arciforme ($\times 100$). **D.** Parênquima, zona intermediária ($\times 100$). **E.** Parênquima, zona fasciculada ($\times 100$). **F.** Parênquima, zona reticular ($\times 100$). Hematoxilina e eosina.

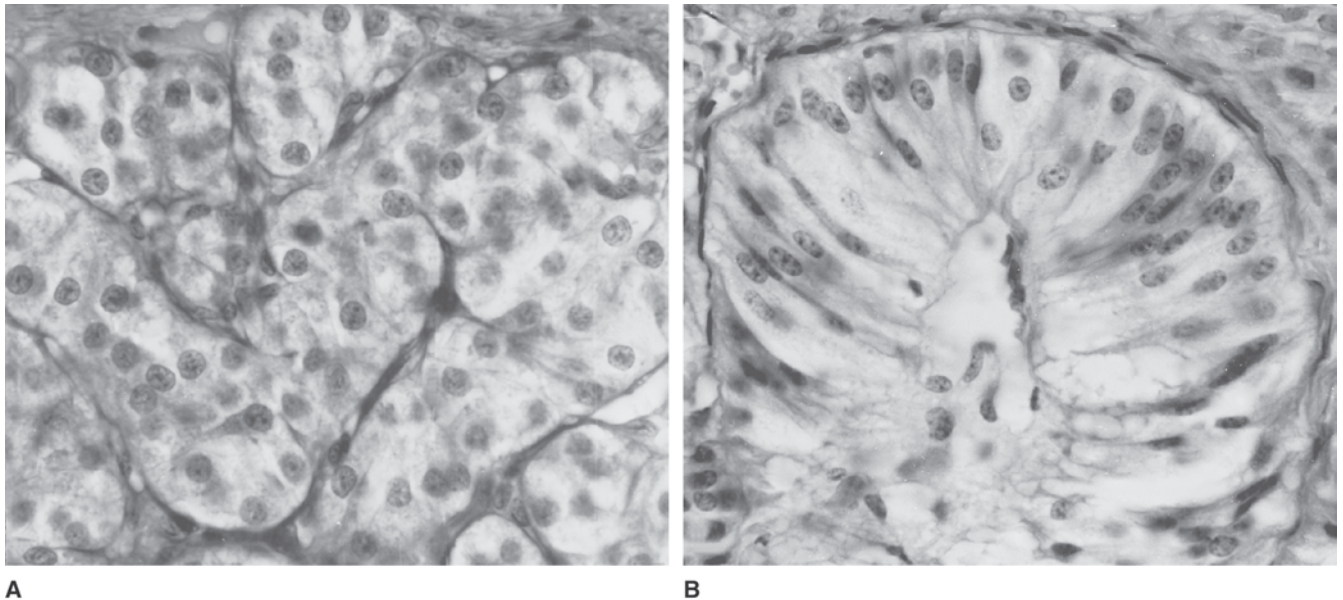


FIGURA 15.16 No córtex adrenal bovino (**A**), a zona mais externa é formada por aglomerados ou tufos celulares (glomérulos), enquanto no jumento (**B**), as células estão dispostas em arcos. Hematoxilina e eosina ($\times 20$). (De Dellmann H-D. *Veterinary Histology: An Outline Text-Atlas*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1971.)

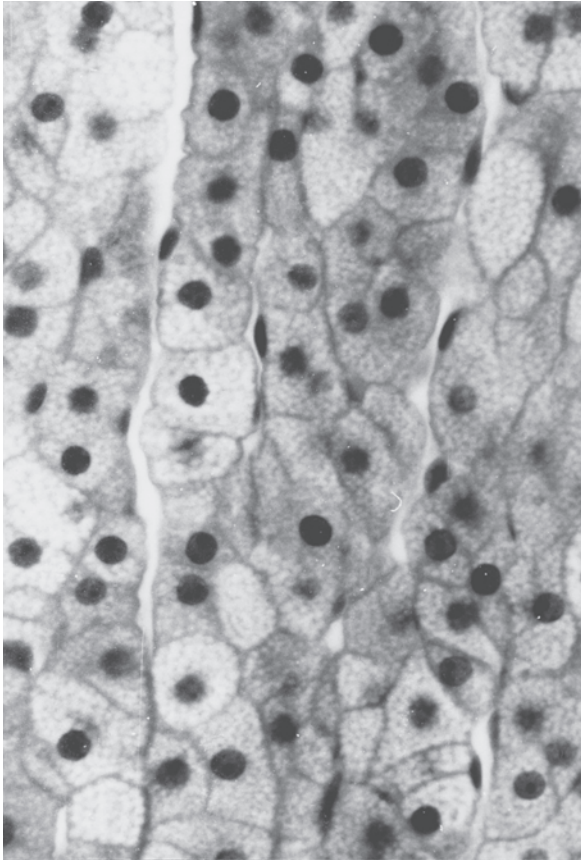


FIGURA 15.17 Células na zona fasciculada estão dispostas como colunas anastomosantes e radiadas, separadas por sinusoides. As células apresentam aspecto vesiculado por causa da extração de gotículas de lipídios durante o processamento histológico. Hematoxilina e eosina (× 40).

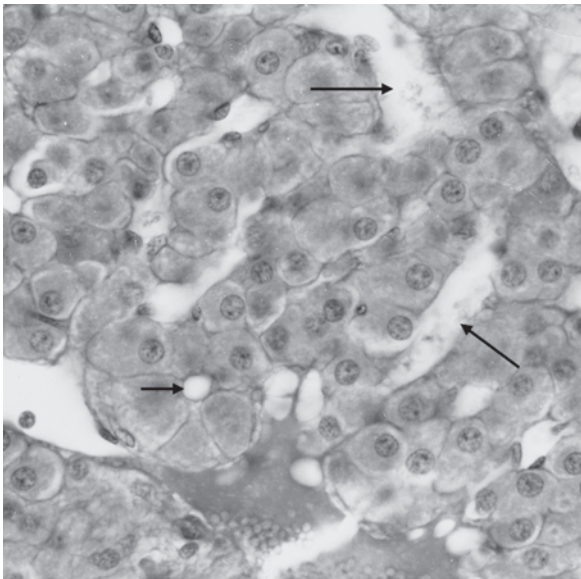


FIGURA 15.18 Células da zona reticular exibem aspecto de placas irregulares ("cordões") de células poliédricas separadas por capilares sinusoides (setas). Hematoxilina e eosina (× 40). (De Dellmann H-D. *Veterinary Histology: An Outline Text-Atlas*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1971.)

angiotensina II envolve a enzima **renina**. Esta enzima é sintetizada nas células justaglomerulares (células musculares lisas modificadas, ver mais adiante Células justaglomerulares do rim) que são conspícuas em especial na túnica média de arteríolas aferentes do glomérulo renal; a liberação de renina é desencadeada pela redução na pressão de perfusão sanguínea (sinal pressorceptor) na arteríola. O substrato para renina é uma proteína plasmática, **angiotensinogênio**, o qual é convertido em **angiotensina I**, que, em seguida, é convertida de modo enzimático em **angiotensina II**. As células da zona glomerulosa expressam o receptor de angiotensina (AT1). AT1 é um GPCR que, quando ligado, ativa fosfolipase C e PI3-quinase, resultando em aumento da concentração intracelular de cálcio, da transcrição do gene de aldosterona sintase e da síntese de aldosterona. Essencialmente, dentro dessas células esteroidogênicas, o colesterol é convertido por uma série da família do citocromo P450 de enzimas para o mineralocorticoide **corticosterona**, o qual é então convertido pela aldosterona sintase em aldosterona. As células da zona glomerulosa possuem grande quantidade de retículo endoplasmático liso e mitocôndrias que abrigam as desidrogenases e hidroxilases dessa sequência sintética. (A zona externa não expressa uma 17 α -hidroxilase e, portanto, não pode sintetizar glicocorticoides.) Embora o principal sinal seja a angiotensina II, a zona externa também é sinalizada para sintetizar e liberar mineralocorticoides (aldosterona ou corticosterona) em resposta a um nível elevado de potássio (um sinal quimioceptor) e ACTH. A liberação do hormônio esteroide pela célula parenquimatosa ocorre por difusão através da membrana celular. A estimulação crônica da zona glomerulosa (p. ex., doença renal) leva à proliferação celular no interior da zona intermediária, ao crescimento da zona glomerulosa, à invasão do parênquima no interior e através cápsula e à formação de nódulos acessórios do parênquima (Fig. 15.19).

Em seus tecidos-alvo, a aldosterona se difunde através da membrana celular para o interior das células epiteliais do túbulo

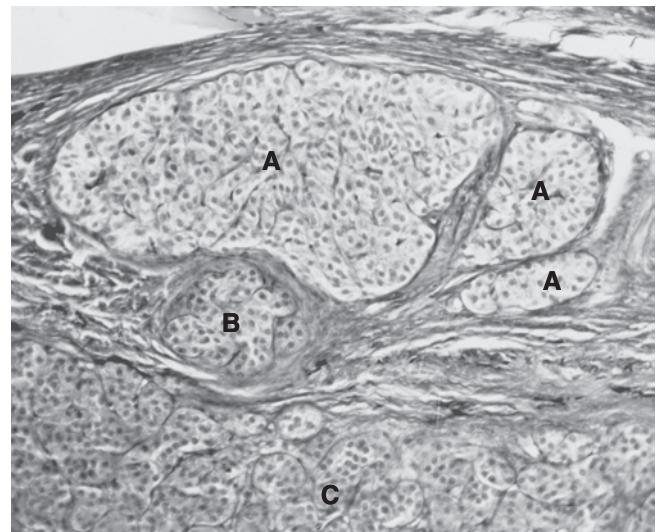


FIGURA 15.19 Glândula adrenal de vaca. Aglomerados de células parenquimatosas no interior de um nódulo hiperplásico na cápsula (A). Observe que as células no pequeno aglomerado (B) se parecem com aquelas da zona glomerulosa (C). Hematoxilina e eosina (× 10). (De Dellmann H-D. *Veterinary Histology: An Outline Text-Atlas*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1971.)

contornado distal e do túbulo coletor do rim e células epiteliais do cólon. O hormônio se liga a seu receptor citosólico e é transportado para o interior do núcleo até seus elementos de resposta hormonal específicos nos genes-alvo. A maior expressão desses genes nas células do túbulo contornado distal e no túbulo coletor produz mais transportadores de $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase (adenosina trifosfatase) na membrana celular basolateral e mais canais de sódio na membrana apical. Essas mudanças de membrana causam maior liberação de potássio na urina e mais retenção de sódio, resultando em aumento do volume sanguíneo. O *feedback* negativo, que ocorre em função do aumento do volume hídrico e da redução da concentração de potássio, suprime a liberação de renina e aldosterona. (Glicocorticoides também são capazes de ligar o mesmo receptor citosólico, exacerbando potencialmente a resposta de mineralocorticoide. Contudo, a especificidade de ação para os mineralocorticoides é efetuada pelas células-alvo epiteliais situadas no néfron distal e no túbulo coletor, ao expressarem uma enzima degradante de glicocorticoide (hidroxiesteroide desidrogenase).

Na zona fasciculada, a síntese de glicocorticoides é promovida pelo ACTH. Este é liberado dos corticotrófos em resposta a “sinais de estresse” que afetam o hipotálamo. O ACTH se liga a seu GPCR e, por meio de adenilato ciclase e concentrações elevadas de AMPc, ativa proteínas que aumentam a transcrição das enzimas da síntese dos hormônios esteroides. A síntese prossegue assim como na zona glomerulosa, exceto que as células parenquimatosas também expressam 17α -hidroxilase. A progesterona é modificada por uma série de hidroxilações que formam o cortisol, o principal glicocorticoide.

O cortisol se liga a uma proteína de transporte ao circular no plasma. Quando liberado do seu transportador, esse glicocorticoide se difunde na célula-alvo e se liga a seu receptor esteroide citoplasmático. Um dímero do receptor conectado ao ligante ingressa no núcleo e se conecta a seus elementos de resposta hormonal nos genes-alvo, ativando a transcrição de genes. Os efeitos são marcados em hepatócitos, miócitos esqueléticos e adipócitos (Fig. 15.20). Em hepatócitos, os glicocorticoides atuam favorecendo o armazenamento

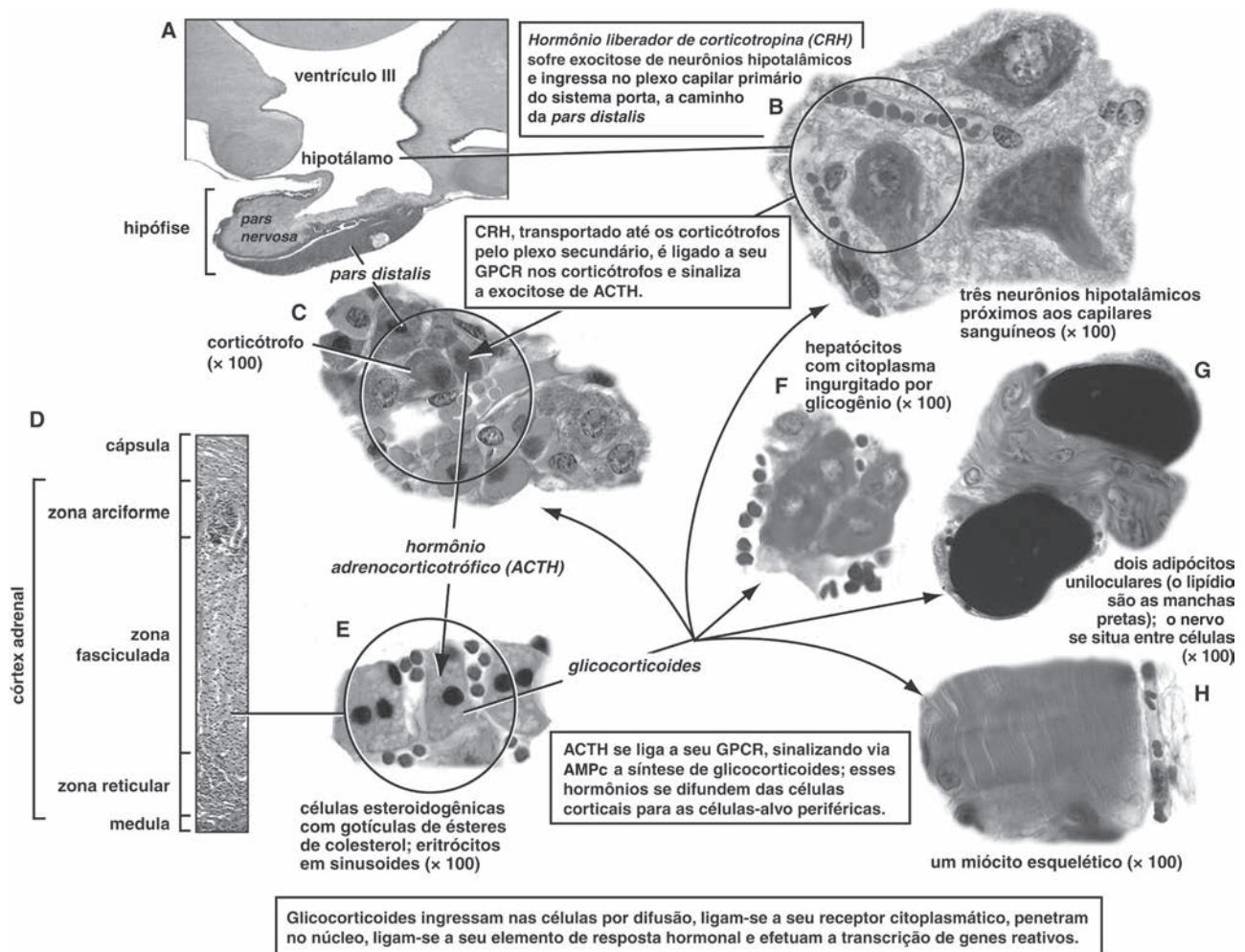


FIGURA 15.20 Ilustração resumindo a biologia molecular, celular e histológica do córtex adrenal (zona fasciculada). **A.** Hipófise. Hematoxilina e eosina (x 2). **B.** Parênquima, hipotálamo. Tricromo de Masson modificado por corante açafrão (x 100). **C.** Parênquima, *pars distalis*. Hematoxilina e eosina (x 100). **D.** Córtex adrenal. Hematoxilina e eosina (x 4,5). **E.** Parênquima, zona fasciculada. Hematoxilina e eosina (x 100). **F.** Parênquima, fígado. Ácido periódico de Schiff (x 100). **G.** Adipócitos uniloculares. Preto Sudan (x 100). **H.** Músculo esquelético. Tricromo de Masson modificado por corante açafrão (x 100).

de glicogênio e a gliconeogênese, enquanto em miócitos, essas substâncias inibem a absorção de glicose; em adipócitos, inibem a absorção de glicose, estimulam a lipólise e a liberação de ácidos graxos e estimulam a adipogênese (ao estimularem a proliferação e a diferenciação dos adipócitos). Os efeitos catabólicos dos glicocorticoides resultam em deterioração e atrofia do músculo esquelético, assim como em uma depleção generalizada dos tecidos conjuntivos, inclusive osso. Eles também exercem efeitos anti-inflamatórios por estimular a apoptose de linfócitos e inibir a síntese de citocinas. Além disso, os glicocorticoides exercem *feedback* negativo para a *pars distalis* e impedem a síntese de POMC. No hipotálamo, dificultam a síntese de CRH e ADH. A hiperatividade do córtex adrenal é clinicamente reconhecida como doença de Cushing; a hipoatividade (insuficiência) é denominada doença de Addison.

Na zona reticular, o ACTH estimula a síntese de andrógenos, dependendo das atividades relativas das enzimas da família citocromo P450, formando andrógenos. Os andrógenos do córtex adrenal são relativamente mais importantes na fêmea do que no macho.

Medula adrenal

As células parenquimatosas da medula adrenal são neurônios simpáticos modificados, que basicamente constituem um grande

gânglio simpático. Essas células sintetizam **adrenalina** e **noradrenalina** e armazenam esses neurotransmissores na forma de grânulos secretórios. Quando expostas a sais de crômio, as células que contêm os grânulos se coram com um castanho intenso; por causa disso, essas e outras células com coloração semelhante são conhecidas como **células cromafins**. As células epitelioides formam aglomerados separados por sinusoides (Fig. 15.21A e B); embora representem neurônios modificados, as células endócrinas medulares não estendem projeções axonais. De forma ocasional, neurônios simpáticos são encontrados entre as células endócrinas (Fig. 15.21C). Na periferia da medula e nas adjacências a sinusoides medulares, as células colunares (em cavalos, ruminantes e porcos) produzem adrenalina; as células epitelioides arredondadas da medula produzem noradrenalina. A adrenalina é formada pelas células colunares a partir de noradrenalina pela ação de uma metiltransferase; a citodiferenciação da célula colunar e a síntese dessa enzima são induzidas por glicocorticoides que fluem até a medula proveniente do córtex.

Trabéculas de tecido conjuntivo se estendem desde a cápsula, contendo arteríolas e axônios simpáticos pré-ganglionares que fazem sinapse com várias células medulares. A liberação de adrenalina e noradrenalina ocorre em resposta à acetilcolina que se liga a seu receptor pós-sináptico. O receptor de acetilcolina

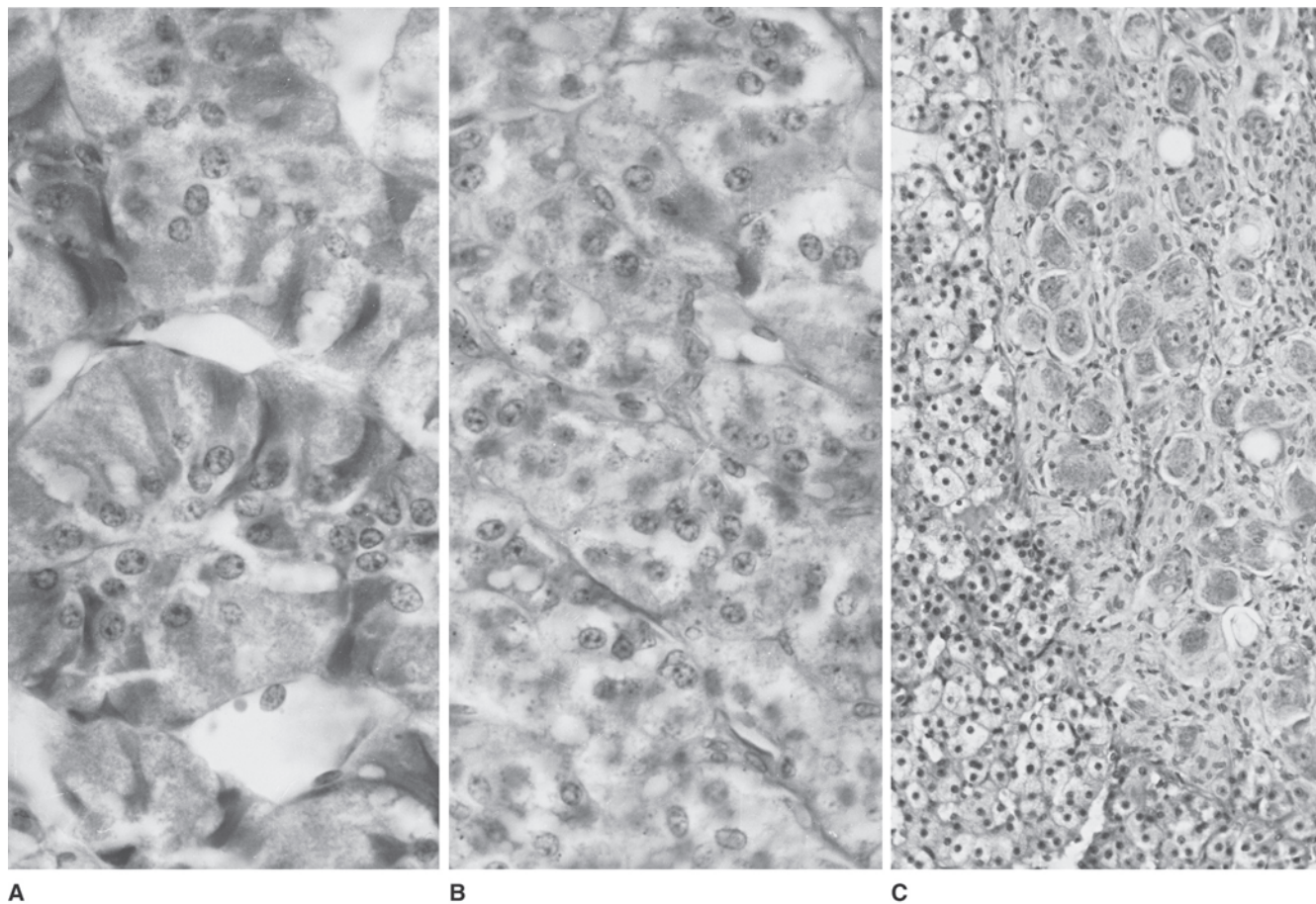


FIGURA 15.21 Medula adrenal. Na vaca (e em mais algumas espécies), grandes células colunares produtoras de adrenalina estão localizadas na “zona externa” da medula (**A**) e também junto aos sinusoides; as células produtoras de noradrenalina, que são menores, estão localizadas na “zona interna” (**B**) e têm menos contato direto com a drenagem venosa do córtex adrenal; células parenquimatosas podem coexistir com grupos de neurônios (**C**). Hematoxilina e eosina (**A, B**: $\times 40$; **C**: $\times 20$).

ativado leva à despolarização da membrana celular, aumenta o influxo celular de cálcio e resulta em exocitose das catecolaminas das vesículas secretórias. A adrenalina e a noradrenalina se ligam aos receptores α e β -adrenérgicos, expressados de maneira diferenciada em muitos tecidos do corpo. Esses receptores são membros da família GPCR, e o efeito hormonal específico para o tecido depende do subtipo de receptor ativado (p. ex., ativação de fosfolipase C e PI3-quinase, que aumenta a concentração intracelular de cálcio; ativação da adenilato ciclase, que leva a concentrações mais elevadas de AMPc; ou inibição [não pareamento] de adenilato ciclase e redução das concentrações de AMPc). Adrenalina e noradrenalina são as mediadoras moleculares do “mecanismo de lutar ou fugir”, a resposta fisiológica imediata ao medo e ao estresse, resultando em aceleração da frequência cardíaca e degradação de glicogênio no músculo esquelético e no fígado.

TECIDOS E CÉLULAS ENDÓCRINAS

Ilhotas pancreáticas

As células endócrinas do pâncreas formam ilhotas no interior do tecido pancreático exócrino. Essas ilhotas variam em tamanho, desde algumas células endócrinas até aglomerados de algumas centenas de células (Fig. 15.22A, B e C). O pâncreas exócrino é derivado do endoderma. Algumas evidências sugerem que as células das ilhotas originam-se no endoderma e, em seguida, separam-se dos dutos. No entanto, as características APUD compartilhadas das células das ilhotas (ver Células do Sistema Neuroendócrino Difuso mais adiante) e células enteroendócrinas no epitélio do intestino são intrigantes, sugerindo que essas células surgem de um precursor comum. Essa questão tem importância clínica, pois se relaciona com o potencial para regeneração das células das ilhotas. As células principais das ilhotas são células alfa (α), beta (β) e delta (δ); pequenas quantidades das demais células enteroendócrinas também podem surgir nas ilhotas.

As células alfa sintetizam e armazenam **glucagon** e representam 5 a 30% da população das células das ilhotas (Figs. 15.22D e E e 15.23). No porco, o número de células α cai de cerca de 50% no nascimento para 8 a 20% em adultos. No cavalo, as células α estão localizadas no centro da ilhota, mas em bovinos, elas tendem a ser periféricas. As ilhotas na área ventral do lobo direito do pâncreas canino não possuem células α (talvez refletindo o diferente local de origem desse lobo). A liberação de glucagon ocorre em resposta à hipoglicemia (baixo nível de açúcar no sangue). O glucagon se liga a seu GPCR em hepatócitos, miócitos esqueléticos e adipócitos, ativando a adenilato ciclase e elevando a concentração de AMPc – o que promove glicogenólise e gliconeogênese, com oposição à hipoglicemia. (Essa influência é ampliada por cortisol, GH, adrenalina e noradrenalina.)

As células- β sintetizam e armazenam **insulina** e constituem 60 a 80% das células das ilhotas (98% em ovinos) (Figs. 15.22D e E e 15.23). A célula β é sinalizada pela hiperglicemia (elevado nível de açúcar no sangue), o principal sinal para liberação da insulina. A glicose é transportada por GLUT-2 até o interior da célula β . Neste local, a glicose é utilizada para gerar ATP, que

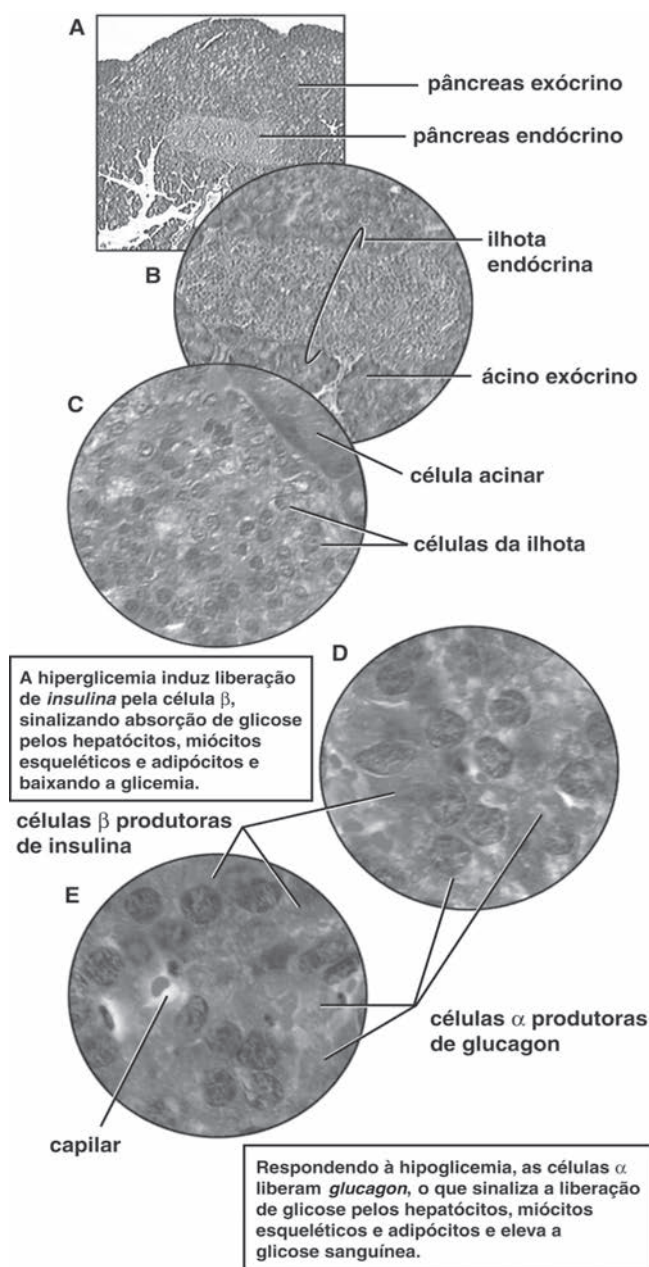


FIGURA 15.22 Plano seccional aleatório, cão. **A.** $\times 4,5$. **B.** Ilhota endócrina e ácinos exócrinos ($\times 10$). **C.** Parênquima de ilhota endócrina com ácinos exócrinos ($\times 40$). **D, E.** Parênquima de ilhota e capilares sanguíneos ($\times 100$). Tricromo de Masson modificado por corante açafreão.

fecha o canal de potássio sensível à ATPase, levando à despolarização da membrana celular. A despolarização ativa os canais de cálcio e resulta em aumento da concentração intracelular de cálcio e início (i. e., disparo) da exocitose de insulina. A insulina se liga a seu receptor, uma tirosina quinase em hepatócitos, miócitos esqueléticos e adipócitos. O receptor ativado autofosforila e inicia a fosforilação do substrato-1 do receptor da insulina (IRS-1), sinalizando um pouco mais adiante na reação por meio de proteína quinases e fosfatases. A insulina promove a síntese de enzimas que favorecem o anabolismo e se opõem à hiperglicemia. A secreção insuficiente de insulina causa diabetes melito, uma con-

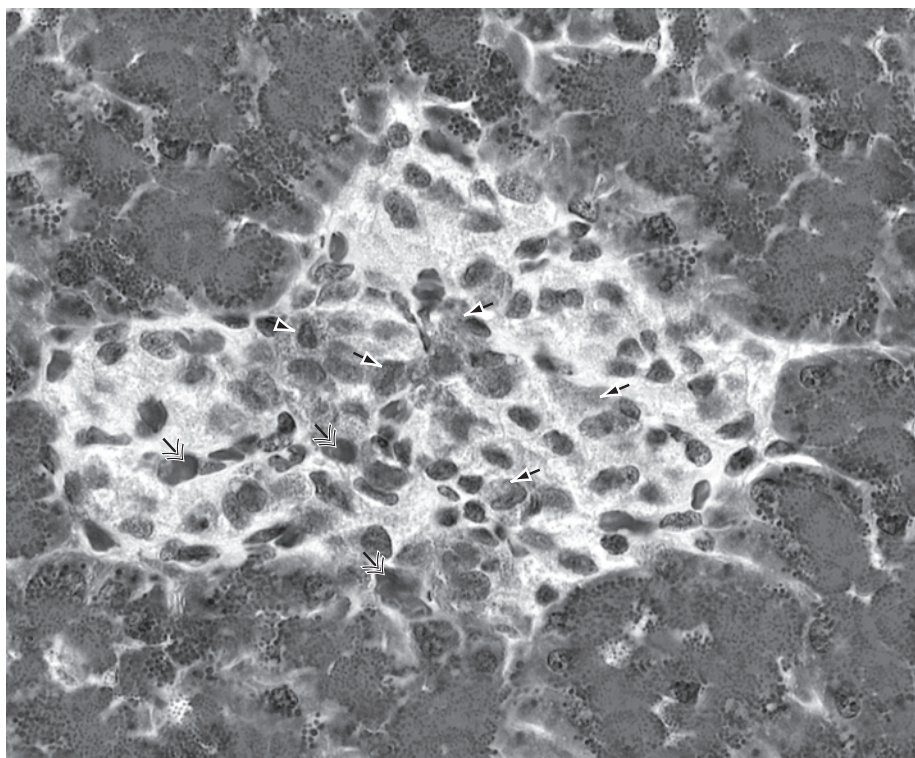


FIGURA 15.23 Ilhota pancreática endócrina de um cão. Uma ilhota endócrina (central e levemente corada) está circundada por ácinos exócrinos. As células acinares possuem grânulos de zimógeno que se coram de maneira intensa. Os grânulos de proinsulina de células β (setas) no interior da ilhota se coram, enquanto outras células das ilhotas (p. ex., α , δ) não são coradas de forma seletiva por esse corante. A ilhota endócrina está perfundida por sinusoides sanguíneos (setas duplas). Tricrômio de Masson modificado por corante açafraão ($\times 100$).

dição clínica que resulta em muitos sinais, inclusive a produção de grande volume de urina, com níveis elevados de açúcar.

Células delta sintetizam e armazenam **somatostatina (SST)** e representam percentual relativamente pequeno do parênquima da ilhota. A SST exerce amplos efeitos endócrinos e neurais. Funcionando em um modo autócrino, esse hormônio inibe sua própria secreção; atuando no modo aparácrino, inibe também a secreção de insulina e glucagon no interior da ilhota. Além disso, a SST expressa em neurônios do hipotálamo inibe a liberação de GH e TSH; atua centralmente como neurotransmissor e periféricamente como regulador parácrino das células endócrinas. A somatostatina se liga a seu GPCR, desacoplando cAMP, baixando a concentração intracelular de cálcio e impedindo a liberação dos hormônios relevantes. SST também sub-regula quinases ativadas por mitógeno nas células-alvo pelo mesmo mecanismo e suprime o ingresso dessas células no ciclo mitótico.

Paragânglios

Pequenos grupos de células catecolaminérgicas medulares extra-adrenais são denominados **paragânglios**. Os paragânglios são formados de células parenquimatosas, as **células do glomo**, aninhadas no interior de um pequeno plexo de capilares sinusoides conhecido como **glomo**.

Dos vários glomos existentes, o mais bem estudado é o **corpo carotídeo**, encontrado na fáscia na bifurcação da artéria carótida comum. Os sinusoides fornecem às células do glomo uma

amostra contínua de sangue arterial em trânsito para o cérebro. As células do glomo possuem vesículas secretórias que armazenam adrenalina, dopamina e serotonina. Evidências sugerem que as células do glomo, ao perceberem baixos níveis de oxigênio no sangue, estimulam a produção de sinais desde o corpo carotídeo via axônios aferentes do ramo do seio carotídeo do nervo glosso-faríngeo até o gânglio distal (petroso) e, em seguida, até o tronco cerebral. Axônios parassimpáticos e simpáticos terminam nas proximidades dos sinusoides; axônios sensitivos se projetam para fazer contato com algumas células do glomo do tipo I, e as células do glomo do tipo II funcionam como células de suporte. Existem contatos sinápticos entre algumas células do glomo e também entre essas células e axônios sensitivos e simpáticos. Funcionando como quimioceptores, as células do glomo do tipo I monitoram a concentração de oxigênio no sangue. Canais de potássio na célula sensitiva são sensíveis ao oxigênio, e a hipóxia suprime sua atividade, despolarizando a membrana celular e abrindo canais de cálcio dependentes de voltagem. O influxo de cálcio desencadeia a exocitose de vesículas secretórias pela célula do glomo. As secreções liberadas como neurotransmissores (adrenalina, dopamina, serotonina) se juntam a seus receptores nos axônios sensitivos adjacentes. A despolarização desses axônios sensitivos resulta em sinais aferentes que avançam até os núcleos do tronco cerebral reguladores da respiração, aumentando a frequência respiratória e o oxigênio no sangue.

Também são observados glomos no **corpo aórtico** e no corpo coccígeo e também ao longo de algumas anastomoses arteriovenosas;

essas formações têm estrutura similar à do corpo carotídeo. Ainda não foi esclarecido o mecanismo de funcionamento desses glomos.

Células do sistema neuroendócrino difuso

As células do sistema neuroendócrino difuso (SNED) estão dispersas no epitélio ao longo de todo o sistema respiratório, urinário, reprodutivo e digestivo. Já foram identificados mais de 30 tipos de células SNED. O citoplasma dessas células contém hormônios peptídicos (ver adiante) ou aminas biogênicas (p. ex., adrenalina, noradrenalina e serotonina). Uma subcategoria das células SNED é constituída pelas células de absorção e descarboxilação de precursores aminados (APUD), que são capazes de captar e descarboxilar aminas. Algumas células SNED se coram com prata; por essa razão, são denominadas **células argentafins**.

Cerca de 1% dos epitelíócitos (enterócitos) no revestimento gastrointestinal são células SNED e constituem as **células (ou sistema) enteroendócrinas**. Algumas evidências revelam que essas células não são derivadas do ectoderma, mas do ectoderma da crista neural. Células endócrinas estão dispersas entre os enterócitos absorptivos e secretórios e aderem à lâmina basal. A maioria possui formato piramidal, com uma estreita projeção para o lúmen; grânulos secretórios são armazenados mais próximos a base. Com uma coloração com anticorpos específicos para suas secreções, essas células podem ser identificadas como produtoras de um dos seguintes hormônios: gastrina, secretina, motilina, polipeptídeo pancreático (PP), glucagon, insulina, polipeptídeo intestinal vasoativo (VIP), somatostatina, grelina, neuropeptídeo Y (NPY), neurotensina, peptídeo YY ou colecistocinina (CCK). As secreções das células enteroendócrinas se unem a receptores específicos em células-alvo e sinalizam pelos modos parácrino e endócrino, promovendo secreção de células epiteliais, contração de miócitos lisos e condução em neurônios entéricos e centrais. Basicamente, seus efeitos inibem, ou estimulam de maneira alternativa, processos que afetam o consumo de alimento, a digestão e a absorção de nutrientes e o metabolismo basal.

Outras células endócrinas

Adipócitos

Adipócitos uniloculares (brancos) secretam **leptina**, um hormônio proteico com 16 Kda que funciona como sinal aferente para o hipotálamo, regulando a homeostase da energia para o organismo. A leptina é uma das informações aferentes para o “lipostato” hipotalâmico, cuja informação eferente afetará o comportamento alimentar. Esse hormônio se liga a seu receptor citocina em neurônios do hipotálamo e inibe a ingestão de alimento, por exemplo, ao impedir a liberação dos hormônios estimulantes da ingestão de alimento (orexígenos) **neuropeptídio Y** e **peptídio do agouti** (cutia) (AgRP).

Células endócrinas do coração

No miocárdio atrial, alguns miócitos cardíacos sintetizam e armazenam em vesículas secretórias um hormônio peptídico conhecido como **peptídio natriurético atrial** (ANP) (ver Capítulo 7). Quando aumenta o volume sanguíneo, a distensão dos

miócitos atriais durante o enchimento do átrio faz com que se abram os canais de cálcio na membrana, aumentando a concentração intracelular desse mineral e dando início à exocitose de ANP. ANP se liga a seu receptor nas células-alvo, ativando guanilil ciclase e aumentando a concentração de 3', 5'-monofosfato cíclico de guanosina (cGMP). O cGMP ativa uma fosfodiesterase que desativa AMPc, inibindo as funções celulares promovidas por AMPc. No rim, ANP atua no túbulo coletor antagonizando o efeito de ADH, e nas células justaglomerulares, inibindo a liberação de renina. No cérebro, ANP inibe a liberação de ADH.

Células justaglomerulares do rim

No polo vascular do corpúsculo renal, a túnica média das arteríolas aferentes contém miócitos lisos arredondados, denominados células justaglomerulares (JG) (ver Capítulo 11). Esses miócitos lisos modificados sintetizam e armazenam grânulos de renina, que constituem elemento importante do sistema renina-angiotensina-aldosterona já discutido. As células JG liberam renina em resposta a um sinal baroreceptor, iniciado pela baixa da pressão de perfusão arterial. Esse sinal surge de uma perturbação mecânica da membrana do miócito (na parede das arteríolas) ou de uma resposta a um sinal de quimioceptor (p. ex., $[K^+]$ elevada, síntese de prostaglandina E_2 , liberação de ATP) pelas células da mácula densa (no túbulo distal). A liberação de renina inicia uma cascata de reações enzimáticas que criam angiotensina II que então liga o receptor AT1 na zona glomerulosa do córtex adrenal, liberando aldosterona. Por sua vez, a aldosterona aumenta a expressão dos transportadores de Na^+-K^+ ATPase e dos canais de Na^+ nos epitelíócitos do duto coletor e do túbulo distal, e aumenta também o volume de líquido e a redução dos níveis de K^+ . Com esse processo, é suprimido o estímulo para a liberação de renina.

Células endócrinas do ovário

Os tecidos endócrinos do ovário são derivados do mesoderma. Ovogônios se desenvolvem de células germinativas primordiais, que migram para a crista gonadal durante a gênese do ovário e são envolvidos por uma camada simples de células mesenquimatosas, definindo um folículo. Com o desenvolvimento dos folículos, as células mesenquimatosas se transformam nas **células epiteliais foliculares (células da granulosa)**. As células estromais adjacentes ao folículo em crescimento, denominadas **células da teca interna**, são transformadas de fibroblastos para células epitelioides esteroideogênicas. Durante a ovulação, as células epiteliais foliculares e as células da teca interna proliferam, formando o **corpo lúteo**.

As células epiteliais foliculares expressam o receptor de FSH, um GPCR, e a sinalização do FSH resulta em proliferação e diferenciação dessas células (ver Capítulo 13), além da expressão da aromatase P450 e mais receptores de FSH. Em folículos maiores, FSH também induz a expressão de receptores de LH nos mesmos epitelíócitos foliculares. Os epitelíócitos foliculares absorvem andrógeno sintetizado e liberado pelas células da teca internas adjacentes; a aromatase P450 expressada por essas células converte o andrógeno em **estrogênio**. Além disso, as células foliculares também liberam um hormônio peptídico, **inibina**.

As células da teca interna expressam o receptor de LH, um GPCR, e, por meio de adenilato ciclase e concentrações elevadas de AMPc, ativam a transcrição das enzimas esteroideogêni-

cas e a conversão de colesterol até andrógeno. Em algumas espécies (p. ex., fêmeas de roedores, corça, coelha, cadela e gata), as células tecais de folículos terciários atresicos permanecem viáveis como **células endócrinas intersticiais** esteroidogênicas (o “**órgão estromal**”), independentes dos folículos.

Em seguida à ovulação, as células epiteliais foliculares e as células tecais proliferam, formando um **corpo lúteo**. Sob a influência de LH, as células luteínicas são capazes de utilizar colesterol para a síntese de **progesterona**. Pequenas células luteínicas (tecais) continuam a síntese de andrógeno, que então é convertida até estrogênio pelas grandes células luteínicas (da granulosa). Com o declínio de LH e na ausência de um sinal de um trofoblasto em implantação (i. e., gonadotropina coriônica), o **corpo lúteo cíclico** regride e a progesterona declina. O corpo lúteo também é fonte de inibina. Com o desenvolvimento do conceito, as células do trofoblasto extraembrionário sintetizam gonadotropina coriônica, que se liga aos mesmos receptores de LH situados no corpo lúteo, mantendo sua viabilidade e a esteroidogênese. Esse é o **corpus luteum graviditatis** (corpo lúteo da gravidez).

Os hormônios ovarianos afetam os tecidos-alvo uterinos e das glândulas mamárias e exercem *feedback* negativo na liberação de GnRH pelos neurônios hipotalâmicos e a liberação de FSH e LH pelos gonadótrofos hipofisários. A inibina possui como alvo o gonadótrofo, efetuando uma inibição seletiva da liberação de FSH.

Células endócrinas da placenta

Como o corpo lúteo, a placenta também é um órgão endócrino temporário (ver Capítulo 14). As significativas diferenças entre espécies do papel endócrino da placenta estão correlacionadas com a intimidade do contato entre os tecidos do feto e da mãe (p. ex., placenta da porca *versus* carnívoros *versus* primatas), estrutura do trofoblasto e peso molecular dos hormônios. As células trofoblásticas da placenta fetal sintetizam estrogênio, progesterona e **gonadotropina coriônica equina** (ECG, gonadotropina sérica de égua prenhe [PMSG]), prolactina e derivados de POMC. Na égua, algumas células trofoblásticas das membranas placentárias fetais migram até o endométrio, no qual proliferam formando grandes grupos (“cálices endometriais”) que sintetizam PMSG. São alvos adicionais dos hormônios placentários as gônadas fetais e o útero, o ovário, o tecido mamário e o sistema imunológico materno.

Células endócrinas do testículo

As células endócrinas do testículo são derivadas do mesoderma. Espermatogônias que chegam ao testículo em desenvolvimento estão envoltas em mesênquima que se diferencia, formando um epitélio colunar simples de **células sustentaculares** (células de Sertoli). Organizadas como túbulos, estão separadas dos tecidos conjuntivos intersticiais por uma lâmina basal. Algumas células estromais adjacentes aos túbulos se diferenciam como **células intersticiais** esteroidogênicas (células de Leydig), e outras células estromais proporcionam sustentação para os muitos capilares sanguíneos e linfáticos.

As células intersticiais do testículo (ver Capítulo 12) expressam o receptor de LH e após a ligação ao ligante de LH (ICSH), ativam a transcrição das enzimas esteroidogênicas e a conversão do colesterol até **andrógeno**. Receptores de FSH na célula sustentacular unem o ligante de FSH, resultando na expressão de aroma-

tase P450 e na síntese de estrogênio a partir de andrógenos liberados pelas células intersticiais; as células sustentaculares também liberam os peptídeos inibina e **proteína ligadora de andrógeno**.

Os hormônios testiculares estão direcionados para tecidos sexuais secundários (p. ex., próstata, músculo esquelético) e também exercem *feedback* negativo na liberação de GnRH dos neurônios hipotalâmicos e na liberação de FSH e LH oriundos dos gonadótrofos hipofisários. A inibina tem como alvo o gonadótrofo, inibindo seletivamente a liberação de FSH.

LEITURAS SUGERIDAS

- Andreoli TE, Reeves WB, Bichet DG. Endocrine control of water balance. In: Goodman HM, ed. Handbook of Physiology Vol 3. New York: Oxford University Press, 2000.
- Bringham FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and disorders of mineral metabolism. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, et al., eds. Williams Textbook of Endocrinology. 10th Ed. Philadelphia: Saunders, 2002.
- Chester-Jones I, Ingleton PM, Phillips JG. Fundamentals of Comparative Vertebrate Endocrinology. New York: Plenum Press, 1987.
- Cone RD. Neuroendocrinology. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, et al., eds. Williams Textbook of Endocrinology. 10th Ed. Philadelphia: Saunders, 2002.
- Constanti A, Bartke A, Khardori R. Basic Endocrinology for Students of Pharmacy and Allied Health Sciences. Amsterdam: Harwood Academic Publishers, 1998.
- De Bold AJ, Bruneau BG. Natriuretic peptides. In: Goodman HM, ed. Handbook of Physiology. Vol 3. New York: Oxford University Press, 2000.
- Denef C. Autocrine/paracrine intermediates in hormone action and modulation of cellular responses to hormones. In: Goodman HM, ed. Handbook of Physiology. Vol 1. New York: Oxford University Press, 1998.
- Ganguly A. Aldosterone. In: Goodman HM, ed. Handbook of Physiology. Vol 3. New York: Oxford University Press, 2000.
- Halász B. The hypothalamus as an endocrine organ. In: Conn PM, Freeman ME, eds. Neuroendocrinology in Physiology and Medicine. Totowa, NJ: Humana Press, 2000.
- Hullinger RL. The endocrine system. In: Evans HE, ed. Miller's Anatomy of the Dog. 3rd Ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1993.
- Kaplan NM. The adrenal glands. In: Griffin JE, Ojeda SR, eds. Textbook of Endocrine Physiology. 4th Ed. New York: Oxford University Press, 2000.
- Lavine JE. The hypothalamus as a major integrating center. In: Conn PM, Freeman ME, eds. Neuroendocrinology in Physiology and Medicine. Totowa, NJ: Humana Press, 2000.
- Melmed S, Kleinberg D. Anterior pituitary. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, et al., eds. Williams Textbook of Endocrinology. 10th Ed. Philadelphia: Saunders, 2002.
- Mendelson CR. Mechanisms of hormone action. In: Griffin JE, Ojeda SR, eds. Textbook of Endocrine Physiology. 4th Ed. New York: Oxford University Press, 2000.
- Robinson AG, Verbalis JG. Posterior pituitary gland. In: Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, et al., eds. Williams Textbook of Endocrinology. 10th Ed. Philadelphia: Saunders, 2002.
- Sehgal A. Molecular Biology of Circadian Rhythms. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc., 2004.
- Tucker HA. Neuroendocrine regulation of lactation and milk ejection. In: Conn PM, Freeman ME, eds. Neuroendocrinology in Physiology and Medicine. Totowa, NJ: Humana Press, 2000.
- Zeidel ML. Physiologic responses to natriuretic hormones. In: Goodman HM, ed. Handbook of Physiology. Vol 3. New York: Oxford University Press, 2000.

Tegumento

NANCY A. MONTEIRO-RIVIERE

Epiderme

Queratinócitos

Não queratinócitos

Melanócitos

Células epitelioides táteis (células de Merkel)

Macrófagos intraepidérmicos (células de Langerhans)

Camadas da epiderme

Stratum basale

Stratum spinosum

Stratum granulosum

Stratum lucidum

Stratum corneum

Queratinização

Junção dermoepidérmica

Derme

Hipoderme

Apêndices da Pele

Pelo

Folículos pilosos

Estrutura

Tipos de folículos pilosos

Ciclo piloso

Glândulas cutâneas

Glândulas sebáceas

Glândulas sudoríparas

Vasos sanguíneos, vasos linfáticos e nervos

Estruturas especiais do tegumento

Ouvido externo

Pálpebras

Seio infraorbital

Focinho

Órgão mentoniano

Órgão submentoniano

Glândulas carpais

Seio interdigital

Seio inguinal

Escroto

Sacos anais

Glândulas circum-anais

Glândula supracaudal

Glândula mamária

Alvéolos

Interstício

Dutos

Teto

Involução da glândula mamária

Órgãos digitais e chifre

Casco equino

Muralha

Sola

Ranilha

Cascos de ruminantes e suínos

Garras

Coxins digitais

Castanha e ergot

Chifre

Tegumento das aves

A pele é um órgão complexo, integrado e dinâmico que possui funções que se estendem muito além de seu papel como barreira ao ambiente (Quadro 16.1). A pele, ou tegumento (derivado da palavra latina que significa “cobrir”), é o maior sistema de órgãos do corpo e consiste em uma epiderme superficial e em uma derme subjacente (Fig. 16.1).

Em geral, a arquitetura básica do tegumento é similar em todos os mamíferos. Entretanto, existem diferenças na espessura da epiderme e da derme em várias regiões do corpo entre espécies e mesmo na mesma espécie. Como estudos dermatológicos, cutâneos, farmacológicos e toxicológicos utilizam a pele de diferentes espécies animais e locais do corpo, é preciso que sejam levadas em consideração diferenças na estrutura cutânea entre espécies.

Geralmente, a pele é mais espessa sobre a superfície dorsal do corpo e nas superfícies laterais dos membros. É mais delgada na superfície ventral do corpo e nas superfícies mediais dos membros. A superfície da pele pode ser lisa em algumas áreas, mas possui cristas ou dobras em outras regiões, refletindo o contorno da camada de tecido conjuntivo subjacente (Fig. 16.2).

EPIDERME

A **epiderme** é um epitélio escamoso estratificado queratinizado derivado do ectoderma e consiste na camada mais externa da pele (Fig. 16.2). Em regiões com uma densa camada protetora de pelos, a epiderme é fina; na pele sem pelos, como nas junções mucocutâneas, ela é mais espessa. As células dessa estrutura seguem um padrão ordenado de proliferação, diferenciação e queratinização, cujos processos não são completamente entendidos. Durante o desenvolvimento, a epiderme pode se tornar especializada, de modo a formar vários apêndices cutâneos, como pelos;

QUADRO 16.1 Funções da pele

Barreira ambiental
Barreira à difusão
Barreira metabólica
Regulação da temperatura
Regulação do fluxo sanguíneo
Pelos e pele
Suor
Eixo afetor e efector imunológico
Sustentação mecânica
Recepção neurossensitiva
Endócrina (p. ex., vitamina D)
Secreção glandular apócrina/écrina/sebácea
Metabolismo
Queratina
Colágeno
Melanina
Lipídios
Carboidratos
Respiração
Biotransformação de xenobióticos

glândulas sudoríparas e sebáceas; órgãos digitais (casco, unha, coxins digitais); penas; chifre; e glândulas especializadas.

As células da epiderme são categorizadas em dois grupos maiores: queratinócitos e não queratinócitos. As camadas epidérmicas podem ser classificadas a partir da membrana basal até a superfície externa da seguinte maneira: *stratum basale* (camada basal), *stratum spinosum* (camada espinhosa), *stratum granulosum* (camada granulosa), *stratum lucidum* (camada clara) e *stratum corneum* (camada córnea).

Queratinócitos

Os **queratinócitos** representam cerca de 85% das células epidérmicas e são classificados em camadas com base na morfologia. Eles variam em tamanho e forma e se diferenciam ao migrarem para cima a fim de formar queratina.

Não queratinócitos

Os **não queratinócitos** ficam dispersos por toda a epiderme; são células epitelioides táteis e macrófagos intraepidérmicos.

Melanócitos

Os **melanócitos** são derivados do ectoderma da crista neural e estão localizados na camada basal da epiderme (Fig. 16.1). Essas células também estão presentes na bainha da raiz epitelial externa e na matriz pilosa dos folículos pilosos, em dutos de glândulas sudoríparas e em glândulas sebáceas. Os melanócitos possuem vários processos dendríticos que se estendem entre queratinócitos adjacentes ou avançam paralelamente à membrana basal. O melanócito apresenta um núcleo esférico e contém organelas típicas (ribossomos, retículo endoplasmático, Golgi etc.). O citoplasma é incolor, exceto por grânulos ovoides que contêm pigmento, os quais são chamados de **melanossomos**. Os melanossomos fazem com que a pele e os pelos tenham coloração. O pigmento castanho-escuro na pele é denominado **eumelanina**, enquanto o pigmento vermelho-amarelado é conhecido como **feomelanina**. Há necessidade da enzima tirosinase para a produção de melanina no interior dos melanócitos, e a reação envolve, resumidamente, a seguinte série de etapas: tirosina \Rightarrow dopa \Rightarrow dopaquinona \Rightarrow melanina. Animais albinos não possuem tirosinase; portanto, não podem produzir melanina, embora tenham uma quantidade normal de melanócitos. Após a melanogênese, os melanossomos migram para as extremidades dos processos dendríticos do melanócito; em seguida, as extremidades são pinçadas e fagocitadas pelos queratinócitos adjacentes. Os melanossomos permanecem como organelas discretas limitadas por membrana ou ficam agregados e circundados por uma membrana para formar um complexo de melanossomos. Estes ficam distribuídos de maneira aleatória no citoplasma dos queratinócitos, embora frequentemente fiquem localizados sobre o núcleo, o que forma uma estrutura parecida com um capuz que, segundo se acredita, protege o núcleo da radiação ultravioleta (Fig. 16.3). A cor da pele é determinada por vários fatores, como número, tamanho, distribuição e grau de melanização dos melanossomos.

Células epitelioides táteis (células de Merkel)

As **células epitelioides táteis**, também conhecidas como células de Merkel, estão localizadas na região basal da epiderme,

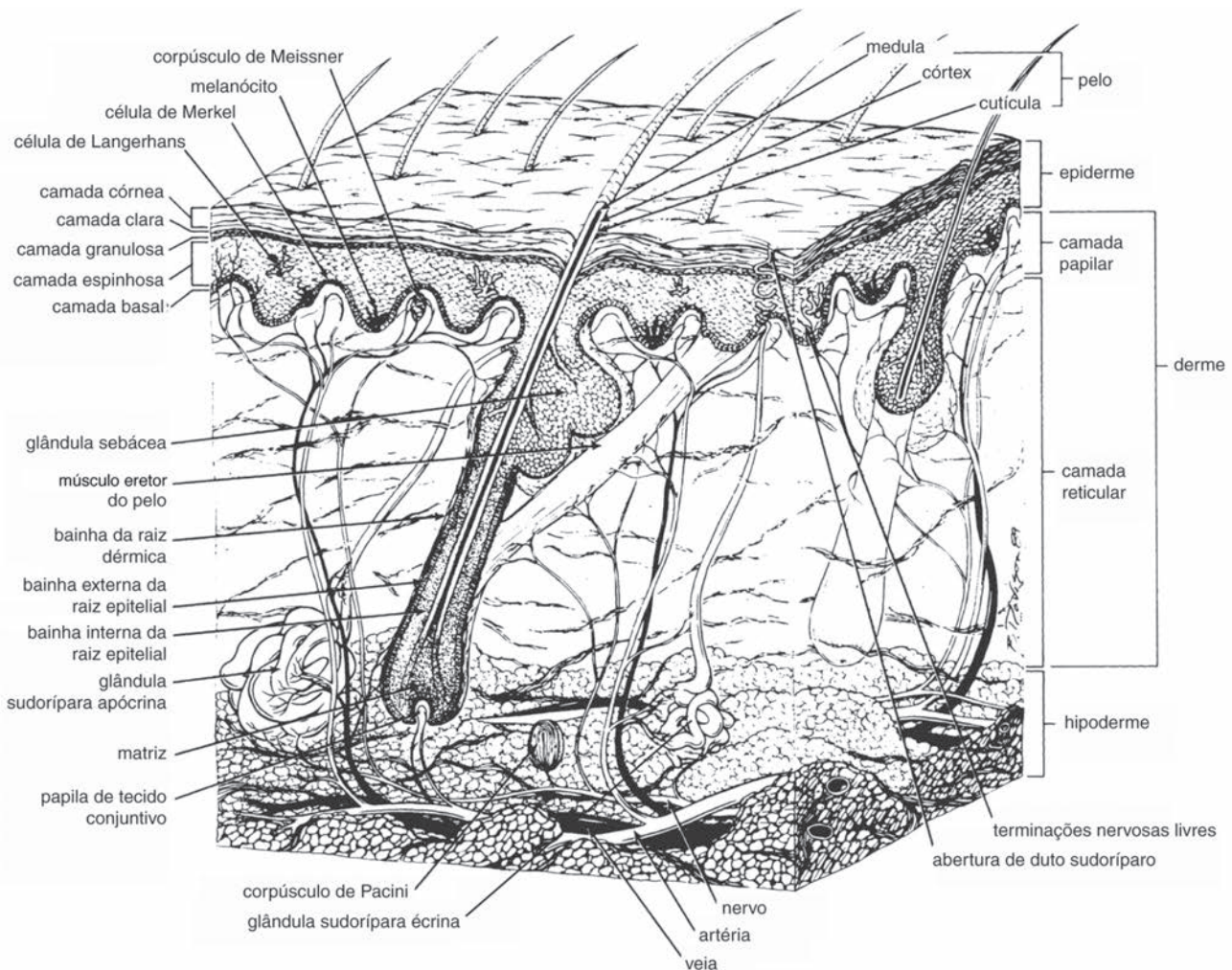


FIGURA 16.1 Ilustração esquemática representando a estrutura do tegumento, encontrada na pele típica de várias regiões do corpo. (Adaptada de Monteiro-Riviere NA. *Comparative anatomy, physiology, and biochemistry of mammalian skin*. In: Hobson DW, ed. *Dermal and Ocular Toxicology: Fundamentals and Methods*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1991;1:3.)

tanto na pele sem pelos como na pele com pelos. Comumente, seu eixo longitudinal fica paralelo à superfície da pele e, portanto, perpendicular às células epiteliais basais colunares (Figs. 16.1 e 16.4). O núcleo é lobulado e irregular, e o citoplasma é incolor e não possui tonofilamentos. Essas células exibem uma região característica de citoplasma vacuolado próxima à derme, que possui grânulos elétron-densos; estes grânulos contêm mediadores químicos específicos para a espécie (p. ex., serotonina, substâncias semelhantes à serotonina, polipeptídio intestinal vasoativo, peptídio histidina-isoleucina e substância P). As células epitelioides táteis estão conectadas a queratinócitos adjacentes por desmossomos. Quando associado a um axônio, um complexo de célula epitelióide tátil-neurito ou corpúsculo tátil não encapsulado é formado, e as áreas especializadas de pele que contém esses complexos são conhecidas como **discos pilosos táteis** (*Haarscheiben*, discos pilosos, coxins táteis ou coxins tilótricos). O axônio associado a uma célula epitelióide tátil é mielinizado, mas ao se aproximar da epiderme, o axônio perde sua bainha mielínica e termina como um menisco plano no aspecto basal da célula (Fig. 16.4). As células epitelioides táteis podem liberar fatores tróficos que atraem as terminações nervo-

sas para a epiderme e podem também estimular o crescimento de queratinócitos. Além disso, as células epitelioides táteis podem funcionar como mecanorreceptores de lenta adaptação para o tato.

Macrófagos intraepidérmicos (células de Langerhans)

As células dendríticas localizadas na epiderme são denominadas **macrófagos intraepidérmicos** (células de Langerhans). Essas células foram observadas em porcos, gatos e cães adultos e estão bem caracterizadas em roedores e humanos. Contudo, o fenótipo específico (receptores de membrana e antígenos ligados à função imune) pode variar entre espécies. Os macrófagos intraepidérmicos são encontrados mais comumente na camada clara superior da epiderme (Figs. 16.1 e 16.5). Essas células também foram identificadas no epitélio escamoso estratificado do trato digestivo superior, trato genital da fêmea e rúmen de ovinos. Além disso, as células estão presentes nos vasos linfáticos dérmicos (neste texto são chamadas de “células veladas”), em linfonodos (células interdigitantes) e na derme. Ademais, sua presença foi informada no pulmão em casos de distúrbios fibrosantes, micose fungoide, dermatite atópica e de granulomatose eosinofílica, um transtorno não dermatológico.

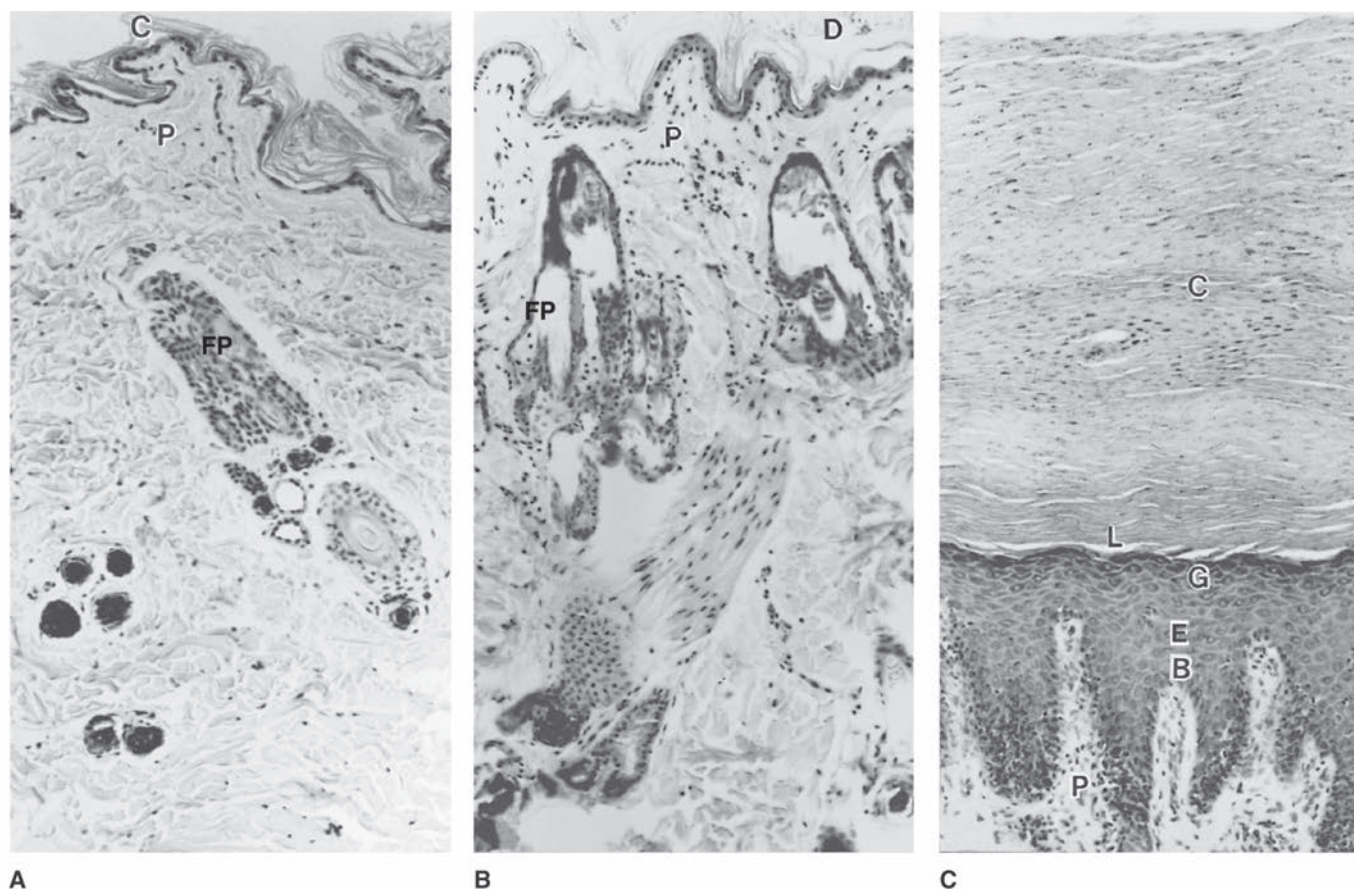


FIGURA 16.2 Pele (gato). **A.** Pele delgada com uma ou duas camadas celulares epidérmicas, abdome. **B.** Pele com epiderme delgada, região lombar. **C.** Pele com camada córnea e epiderme espessas, coxim plantar. Camada disjunta (D); camada córnea (C); camada clara (L); camada granulosa (G); camada espinhosa (E); camada basal (B); camada superficial (papilar) da derme (P); grupo de folículos pilosos na derme (FP). Hematoxilina e eosina (x 120).

Em geral, os macrófagos intraepidérmicos não ficam evidenciados nas secções de rotina, mas podem surgir como células transparentes na epiderme suprabasal e ser identificados positivamente apenas com corantes especiais. No nível ultraestrutural, os macrófagos intraepidérmicos exibem núcleo denteado e o citoplasma contém organelas típicas; não possuem tonofilamentos e nem desmossomos. Uma característica singular dessa célula é a presença de grânulos diferenciados, em forma de bastonetes ou de raquete, no citoplasma. Esses grânulos são conhecidos como grânulos de macrófago intraepidérmico (de Birbeck). Dependendo da espécie, eles podem conter Langerina, uma lectina do tipo II dependente de Ca^{++} . Os macrófagos intraepidérmicos possuem longos processos dendríticos que atravessam o espaço intercelular até a camada das células granulares. As células são derivadas da medula óssea e fazem parte do sistema fagocítico mononuclear (sistema monócito-macrofágico). Essas células são capazes de apresentar antígeno a linfócitos e são consideradas como os receptores iniciais para as respostas imunes cutâneas (hipersensibilidade do tipo retardado).

Camadas da epiderme

Stratum basale

O *stratum basale* (*stratum germinativum* ou camada basal) consiste em uma única camada de células colunares ou cuboi-

des que repousa na lâmina basal (Fig. 16.6). As células estão presas lateralmente umas às outras e às células da camada espinhosa por desmossomos e à lâmina basal subjacente por hemidesmossomos. O núcleo é grande e ovoidal e ocupa a maior parte da célula. Essas células basais são, de maneira funcional, heterogêneas. Algumas células basais podem atuar como células-tronco, com a capacidade de se dividirem e produzirem novas células, enquanto outras servem basicamente na fixação da epiderme.

Stratum spinosum

A camada externa imediatamente seguinte é o *stratum spinosum*, ou camada espinhosa, consistindo em várias camadas de células poliédricas irregulares (Figs. 16.2C e 16.7). Desmossomos conectam essas células a células adjacentes da camada espinhosa e à camada basal abaixo. Tonofilamentos são mais proeminentes nessa camada do que na camada basal. Em geral, o grande espaço intercelular observado nessa camada é um artefato de encarquilhamento, que ocorre durante a preparação da amostra para estudos de microscopia ótica. As camadas mais superiores da camada espinhosa contêm pequenas organelas circundadas por membrana, conhecidas como **grânulos lamelares** (corpos de Odland, corpos lamelados ou grânulos de revestimento de membrana).

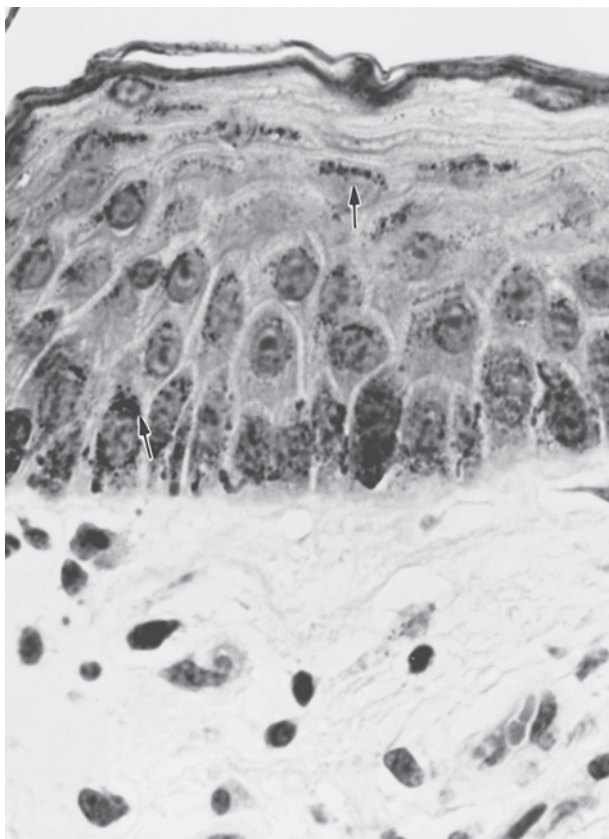


FIGURA 16.3 Grânulos de melanina (setas) intensamente concentrados nas células da camada basal e formando capelos nas camadas superiores da pele do abdome dos cavalos. Hematoxilina e eosina ($\times 800$).

Stratum granulosum

A terceira camada é o *stratum granulosum*, que consiste em várias camadas de células achatadas dispostas paralelamente à junção epidermo-dérmica (Figs. 16.2C e 16.8). Essa camada contém **grânulos de ceratoialina**, que são estruturas de forma irregular e não circundadas por membrana e elétron-densas. Esses grânulos contêm profilagrina, uma proteína estrutural e precursora de filagrina; acredita-se que desempenhem algum papel na queratinização e na função de barreira. A camada granulosa não está presente em todos os epitélios escamosos estratificados como, por exemplo, nas membranas mucosas da boca (mucosa bucal). Outro aspecto característico da camada granulosa é a presença de **grânulos lamelares**. Esses grânulos são menores que mitocôndrias e estão presentes nas proximidades do complexo de Golgi e do retículo endoplasmático liso (REL). Em um nível mais alto na epiderme, esses grânulos aumentam em número e tamanho, avançam na direção da membrana celular, liberam seu conteúdo lipídico por exocitose no espaço intercelular entre a camada granulosa e a camada córnea e, dessa forma, revestem a membrana celular das células da camada córnea (Fig. 16.8). Como pode ser apreciado agora, é apropriada a denominação “grânulo de revestimento de membrana”. Os principais componentes dos grânulos lamelares são lipídios (ceramidas, colesterol, ácidos graxos e pequenas quantidades de ésteres colesteril) e enzimas hidrolíticas (fosfatases ácidas, proteases, lipases e glicosidases). O conteúdo e a mistura de lipídios podem variar entre espécies.

Stratum lucidum

O *stratum lucidum* (camada lúcida, camada clara) existe apenas em áreas específicas da pele excepcionalmente espessa e em regiões glabras (i. e., sem pelos; p. ex., superfícies plantares

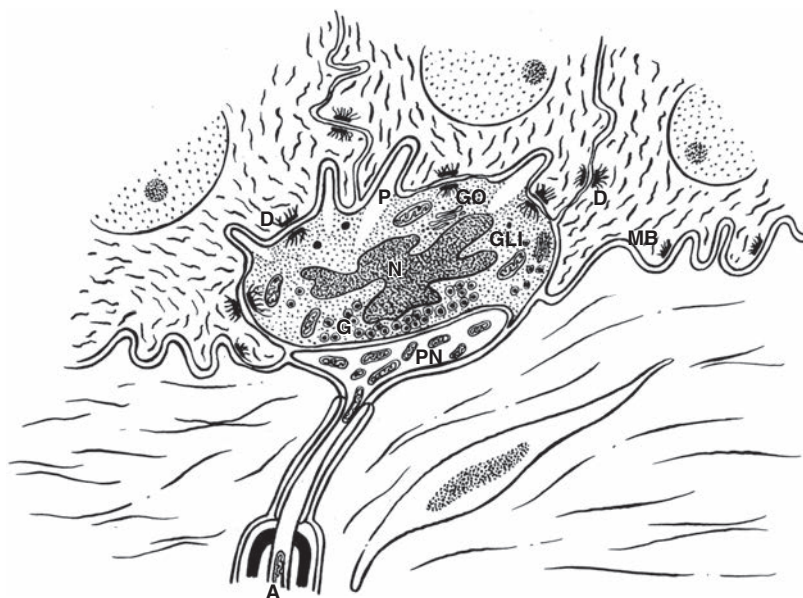


FIGURA 16.4 Ilustração esquemática de um complexo de célula epiteloide tátil-neurito de um coxim plantar de um gato. Núcleo irregular (N); Golgi (GO); desmossomos (D); glicogênio (GLI); processo citoplasmático (P); membrana basal (MB); grânulos de centro denso em célula de Merkel (G); axônio (A); placa ou disco nervoso (PN).

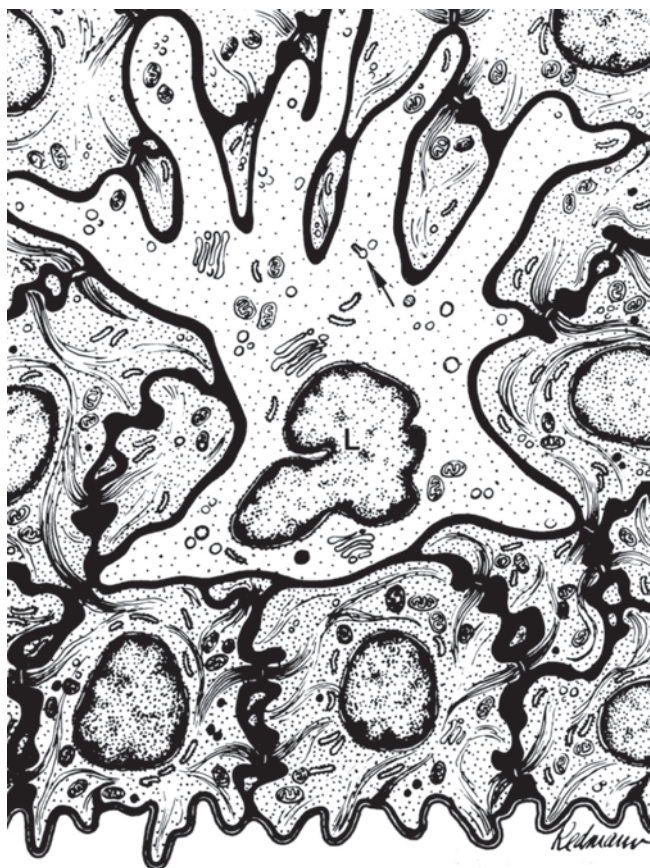


FIGURA 16.5 Esquema de um macrófago intraepidérmico (L). As áreas muito escuras representam o espaço intercelular. Os grânulos em forma de raquete (seta) podem ser observados nos processos dendríticos. Observe o núcleo dentado e o citoplasma elétron-lucente. (De Monteiro-Riviere NA. *Ultrastructural evaluation of the porcine integument*. In: Tumbleson ME, ed. *Swine in Biomedical Research*. New York: Plenum Press, 1986;1:641.)

e palmares, *planum nasale*) (Fig. 16.2C). Trata-se de uma linha delgada homogênea e translúcida entre as camadas granulosa e a córnea. Essa camada é composta de diversas camadas de células densas, fortemente compactadas e queratinizadas por completo, sem núcleos e sem organelas citoplasmáticas. O citoplasma celular contém fosfolipídios ligados a proteína e **eleidina**, que é uma proteína semelhante à queratina, mas com uma afinidade diferente por coloração.

Stratum corneum

O **stratum corneum** (i. e., camada córnea) é a camada mais externa da epiderme e consta de várias camadas de células mortas completamente queratinizadas, que estão em constante processo de eliminação. Essa camada possui aspecto transparente e não contém núcleos e nem organelas citoplasmáticas (Figs. 16.2 e 16.8). As camadas mais superficiais da camada córnea, que sofrem constante descamação, são denominadas **stratum disjunctum**. A camada córnea varia em espessura nas diferentes áreas (i. e., abdome *versus* costas) do corpo e entre espécies. Nas superfícies palmar e plantar, nas quais ocorre considerável ação abrasiva, a camada córnea é mais espessa (Fig. 16.2C). Suas células

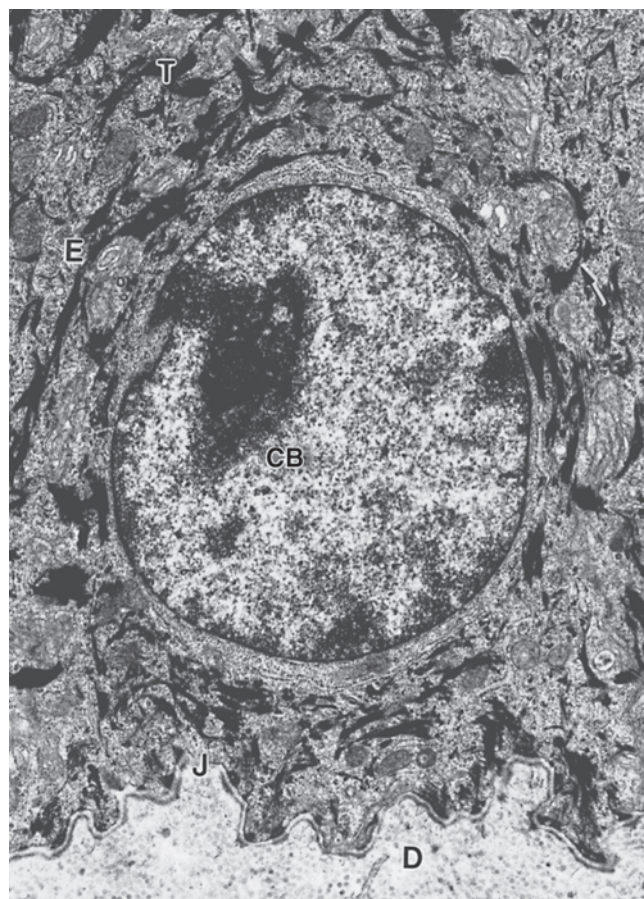


FIGURA 16.6 Micrografia eletrônica de transmissão de pele de porco. Área exibindo epiderme (E); derme (D); junção dermoepidérmica (J); célula da camada basal (CB); tonofilamentos (T); e fixações de desmossomos (seta) ($\times 10.700$).

são altamente organizadas e ficam empilhadas umas sobre as outras formando colunas verticais conectadas com uma forma tetradeaédrica achatada. Essa estrutura poligonal com 14 lados proporciona mínima relação superfície:volume, permitindo que o espaço seja ocupado pela compactação sem interstício. Esse arranjo espacial, típico da pele coberta com pelos, ajuda a entender que a perda de água transepidérmica é função da integridade e da permeabilidade dessa camada. A substância intercelular derivada dos grânulos lamelares está presente entre as células da camada córnea, formando o componente lipídico intercelular de uma barreira complexa de camada córnea, impedindo tanto a penetração de substâncias que provêm do ambiente como a perda de líquidos corporais. As células queratinizadas estão circundadas por uma membrana plasmática e por uma camada submembranosa espessa que contém uma proteína, a **involucrina**. Esta proteína é sintetizada na camada espinhosa e interligada na camada granulosa por uma enzima que a torna altamente estável. Portanto, a involucrina proporciona apoio estrutural à célula, permitindo que esta resista à invasão por microrganismos e não seja destruída por agentes ambientais. Contudo, essa estrutura não aparenta regular a permeabilidade.

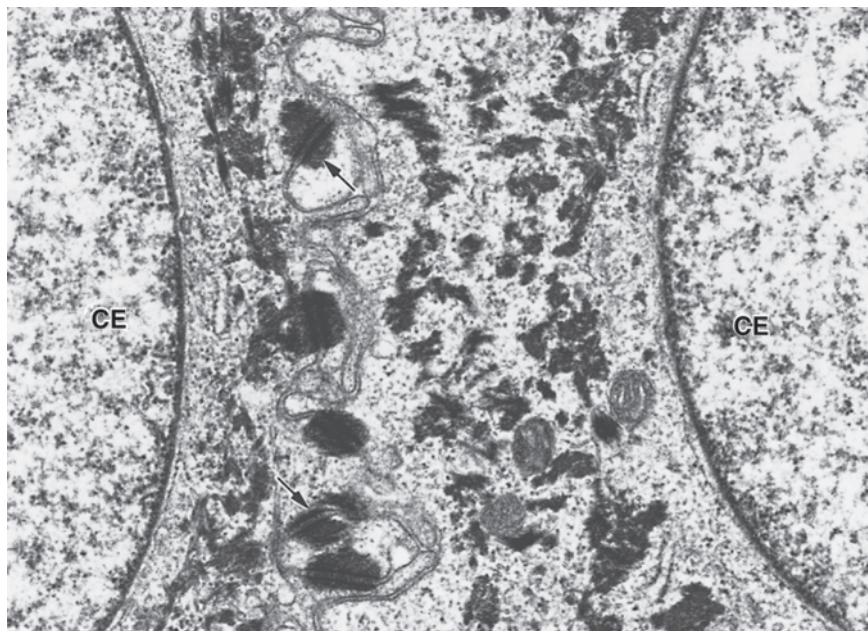


FIGURA 16.7 Micrografia eletrônica de transmissão da camada espinhosa, pele de porco. A área mostra os núcleos de duas células da camada espinhosa (CE) presas por desmossomos (setas) ($\times 23.500$).

Queratinização

Queratinização é o processo pelo qual células epidérmicas (queratinócitos) se diferenciam. Depois que as células epiteliais basais fazem mitose, migram para cima. O volume do citoplasma aumenta, ocorrendo formação de produtos de diferenciação (tonofilamentos, grânulos de ceratoialina e grânulos lamelares) em grande quantidade. Os tonofilamentos e o material amorfo, ceratoialina, formam uma malha. À medida que vai aumentando o conteúdo celular, os núcleos se desintegram e os grânulos lamelares expõem seu conteúdo no espaço intercelular, revestindo as células. As organelas restantes, como mitocôndrias e ribossomos, também se desintegram e as células achatadas ficam ocupadas por filamentos e ceratoialina, que em seguida forma feixes. O produto final dessa diferenciação epidérmica e desse processo de queratinização é a camada córnea, que consiste de células ricas em proteína que contém **queratina** e ceratoialina fibrosas, circundadas por uma membrana plasmática mais espessa, revestida pela matriz lipídica exterior. Com isso, ocorre a formação da estrutura conhecida comumente como “tijolo e cimento”, em que a matriz lipídica funciona como o cimento entre as células, que são os tijolos.

Junção dermoepidérmica

A **junção dermoepidérmica** (ou zona da membrana basal da pele) é uma estrutura complexa e altamente especializada, que pode ser reconhecida ao microscópio ótico (corante de ácido periódico de Schiff) como uma delgada faixa homogênea. Mas quando visualizada por micrografia eletrônica de transmissão, a junção dermoepidérmica consiste em quatro componentes: (a) a membrana celular da célula epitelial basal, que contém hemidesmossomos; (b) a *lâmina lucida* (lâmina rara); (c) a *lâmina*

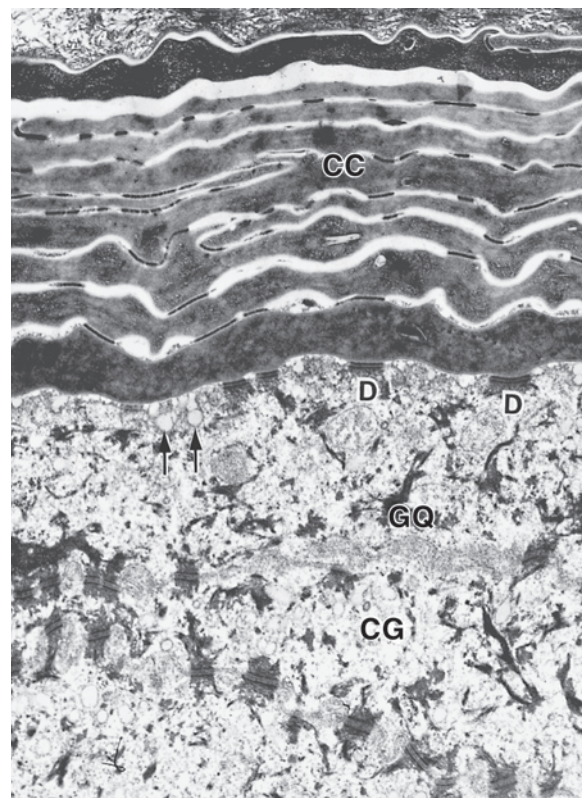


FIGURA 16.8 Micrografia eletrônica de transmissão da camada granulosa superior (CG) e da camada córnea (CC) da pele de porco. Na camada granulosa, há grânulos de revestimento de membrana ou corpos lamelares (setas), e ocorrem algumas fusões na membrana plasmática para liberar seu conteúdo. Estão presentes grânulos de ceratoialina (GQ) e diversos desmossomos (D) ($\times 14.900$).

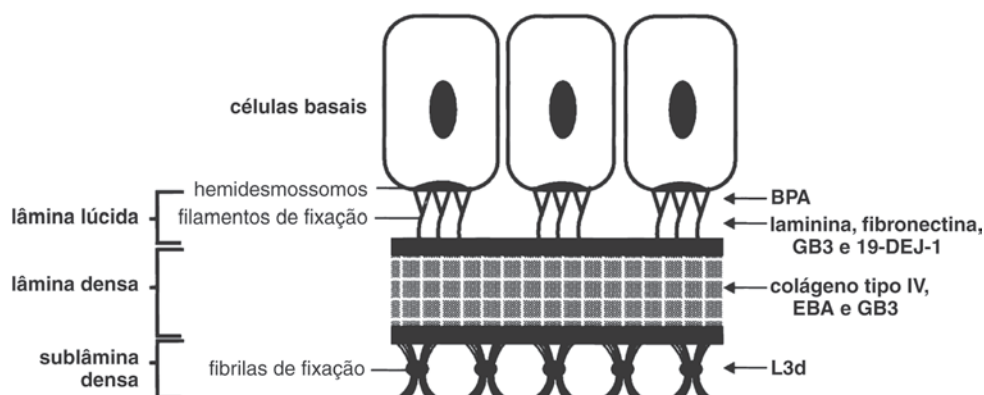


FIGURA 16.9 Esquema da membrana basal de pele ilustrando a localização precisa dos componentes macromoleculares. (De Monteiro-Riviere NA, Inman AO. *Indirect immunohistochemistry and immunoelectron microscopy distribution of eight epidermal-dermal junction epitopes in the pig and in isolated perfused skin treated with bis (2-chloroethyl) sulfide*. *Toxicol Pathol* 1995;23:313-325.)

densa (lâmina basal); e (d) a lâmina sub-basal (sublâmina densa, ou lâmina reticular) com estruturas fibrosas variadas (fibrilas de fixação, feixes de microfibrilas dérmicas, filamentos similares a microfibrilas) (Fig. 16.9). A membrana basal possui uma arquitetura molecular complexa com numerosos componentes que desempenham papel fundamental na adesão da epiderme à derme. As macromoléculas, componentes onipresentes de todas as membranas basais, são: colágeno do tipo IV, laminina, entactina/nidógeno e proteoglicanos/sulfato de heparan. Outros componentes da membrana basal, como antígeno penfigoide bolhoso (BPA), epidermólise bolhosa adquirida (EBA), fibronectina, GB3, L3d e 19DEJ-1, ficam limitados em sua distribuição à membrana basal epitelial da pele. Nem sempre a membrana celular basal da junção dermoepidérmica é lisa. Pode ser irregular, formando projeções digitiformes para dentro da derme. A membrana basal (a) desempenha um papel na manutenção da adesão dermoepidérmica, (b) funciona como barreira seletiva entre a epiderme e a derme ao restringir algumas moléculas e permitir a passagem de outras, (c) influencia o comportamento celular e a cicatrização das feridas e (d) funciona como alvo tanto para lesões imunológicas (doenças bolhosas) como para não imunológicas (bolhas induzidas por fricção ou por agente químico).

DERME

A **derme**, ou cório, situa-se abaixo da membrana basal e estende-se até a hipoderme. Essa camada tem origem mesodérmica e consiste principalmente em tecido conjuntivo denso irregular com uma trama de fibras de colágeno, elásticas e reticulares mergulhadas em uma substância fundamental amorfa. Os tipos celulares predominantes da derme são fibrócitos, mastócitos e macrófagos. Frequentemente são encontrados plasmócitos, cromatóforos, adipócitos e leucócitos extravasados. A derme é atravessada por vasos sanguíneos, vasos linfáticos e nervos. Também estão presentes glân-

dulas sebáceas e sudoríparas, juntamente aos seus folículos pilosos e músculos eretores do pelo.

A derme pode ser dividida em uma **camada papilar** superficial que se funde com uma camada reticular profunda, sem que exista uma linha nítida de demarcação (Fig. 16.10). A **camada**

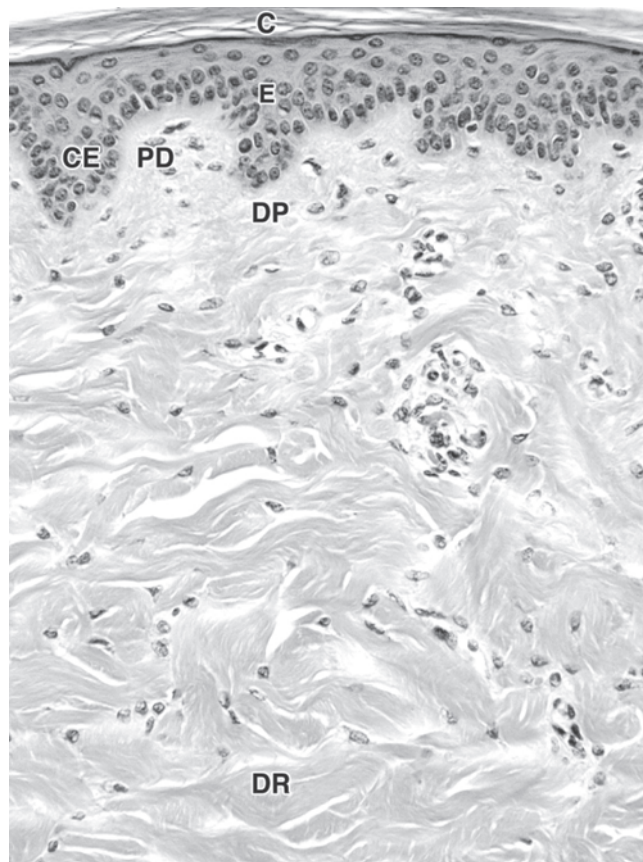


FIGURA 16.10 Pele de abdome, porco. Epiderme (E); camada córnea (C); derme papilar superficial (DP); crista epidérmica (CE); papila dérmica (PD); derme reticular profunda (DR). Hematoxilina e eosina (× 250).

papilar é a mais fina, compõe-se de tecido conjuntivo frouxo, faz contato com a epiderme e segue o contorno da camada basal. Ela pode se salientar para o interior da epiderme; com isso, forma-se a **papila dérmica**. Quando a epiderme invagina em direção à derme, ocorre a formação de **cristas epidérmicas**. A **camada reticular** é mais espessa e consiste em tecido conjuntivo denso irregular. As células do tecido conjuntivo estão presentes em menor número nas camadas mais profundas da derme.

Nesta camada, as fibras de músculo liso estão localizadas próximas aos folículos pilosos e são denominadas **músculos eretores dos pelos**. Além disso, as fibras de músculo liso dérmico estão presentes em áreas especializadas como escroto, pênis e teto. Fibras de músculo esquelético dos troncos cutâneos penetram na derme e permitem o movimento voluntário da pele. Do mesmo modo, fibras de músculo esquelético estão associadas aos grandes pelos sinusais da região facial.

HIPODERME

Abaixo da derme, há uma camada de tecido conjuntivo frouxo, a **hipoderme** (subcútis), que não faz parte da pele, mas é a fáscia superficial observada nas dissecções anatômicas macroscópicas. A hipoderme fixa firmemente a derme ao músculo ou osso subjacente. O arranjo frouxo de fibras de colágeno e fibras elásticas permite a flexibilidade e o livre movimento da pele sobre as estruturas subjacentes. Há presença de tecido adiposo nessa camada, o qual pode formar pequenos aglomerados de células ou grandes massas que criam uma almofada ou coxim de gordura denominado **panículo adiposo** (Fig. 16.11). O toucinho e também a parte laterodorsal do porco são derivados dessa estrutura. Grandes depósitos de gordura (gordura estrutural) na hipoderme são característicos dos coxins carpal, metacarpal/metatarsal e digital, nos quais funcionam como absorção de choque.

APÊNDICES DA PELE

Pelo

Em mamíferos domésticos, pelos cobrem o corpo inteiro, com exceção de coxins plantares, cascos, glânde peniana, junções mucocutâneas e tetos de algumas espécies. O **pelo** é uma estrutura queratinizada flexível produzida por um folículo piloso. A parte distal ou livre dessa estrutura, acima da superfície da pele, é a **haste** do pelo. A parte no interior do folículo é a **raiz** pilosa, que possui um botão terminal oco denominado **bulbo** piloso, o qual está fixado a uma papila dérmica.

A haste pilosa é composta de três camadas: uma cutícula mais externa, um córtex formado por células queratinizadas intensamente compactadas e uma medula de células cuboides ou achatadas frouxamente dispostas (Fig. 16.12). A **cutícula** é formada por uma camada simples de células queratinizadas planas em que as bordas livres, que se sobrepõem como telhas em um telhado, estão direcionadas para a extremidade distal da haste. O **córtex** consiste em uma camada de células queratinizadas densamente compactadas com seus eixos longitudinais paralelos à haste. Grânulos de pigmento e restos nucleares estão presentes no interior dessas células.

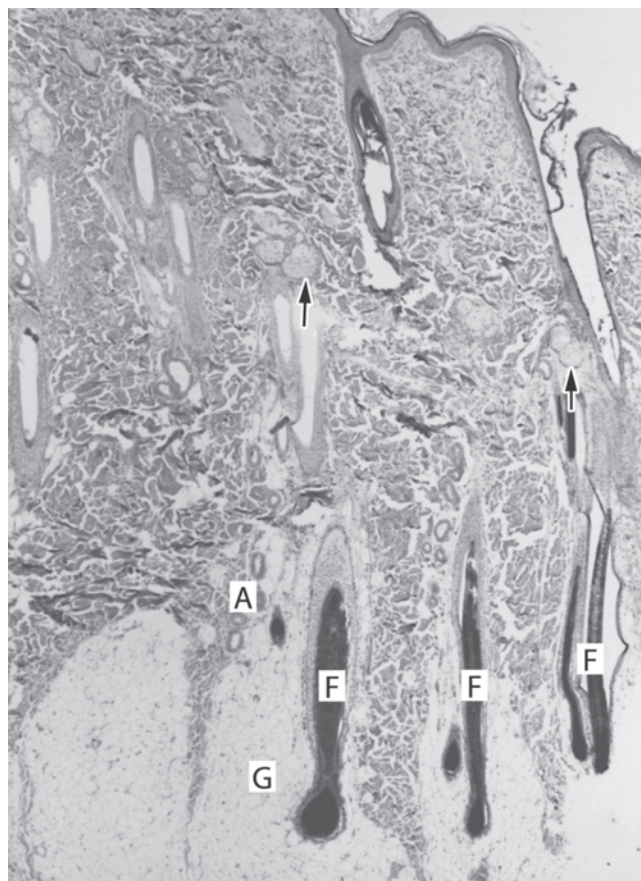


FIGURA 16.11 Hipoderme com três grandes folículos pilosos primários (F) estendendo-se para dentro da gordura subcutânea (G) (cão). Observe as glândulas sebáceas (setas) e os dutos glandulares apócrinos (A). Hematoxilina e eosina ($\times 35$).

Desmossomos mantêm essas células firmemente unidas. Próximo ao bulbo, as células são mais curtas e mais ovais e contêm núcleos esféricos. A **medula** forma o centro do pelo e é escassamente ocupada por células cuboides ou planas (Fig. 16.12). Na raiz, a medula é sólida, ao passo que na haste apresenta espaços preenchidos por ar. O padrão da superfície das células cuticulares, junto ao arranjo celular da medula, é característico para cada espécie.

O pelo ou velo dos ovinos é chamado de **fibras**. Os três tipos de fibras são (a) fibras de lã, fibras bastante onduladas de pequeno diâmetro, desprovidas de medula; (b) fibras emaranhadas, ásperas e com uma medula característica; e (c) fibras grossas com diâmetro intermediário entre as fibras de lã e as fibras emaranhadas. As várias raças de ovinos produzem lãs com diferentes características, e esses vários tipos de velo são utilizados para finalidades diferentes.

Folículos pilosos

Estrutura

O **folículo piloso** é formado pelo crescimento do ectoderma no interior do mesoderma subjacente do embrião. O crescimento epitelial “para baixo” se torna canalizado, e as células circunjacentes se diferenciam em várias camadas ou bainhas que circundam a raiz pilosa. O folículo está mergulhado na derme, geral-

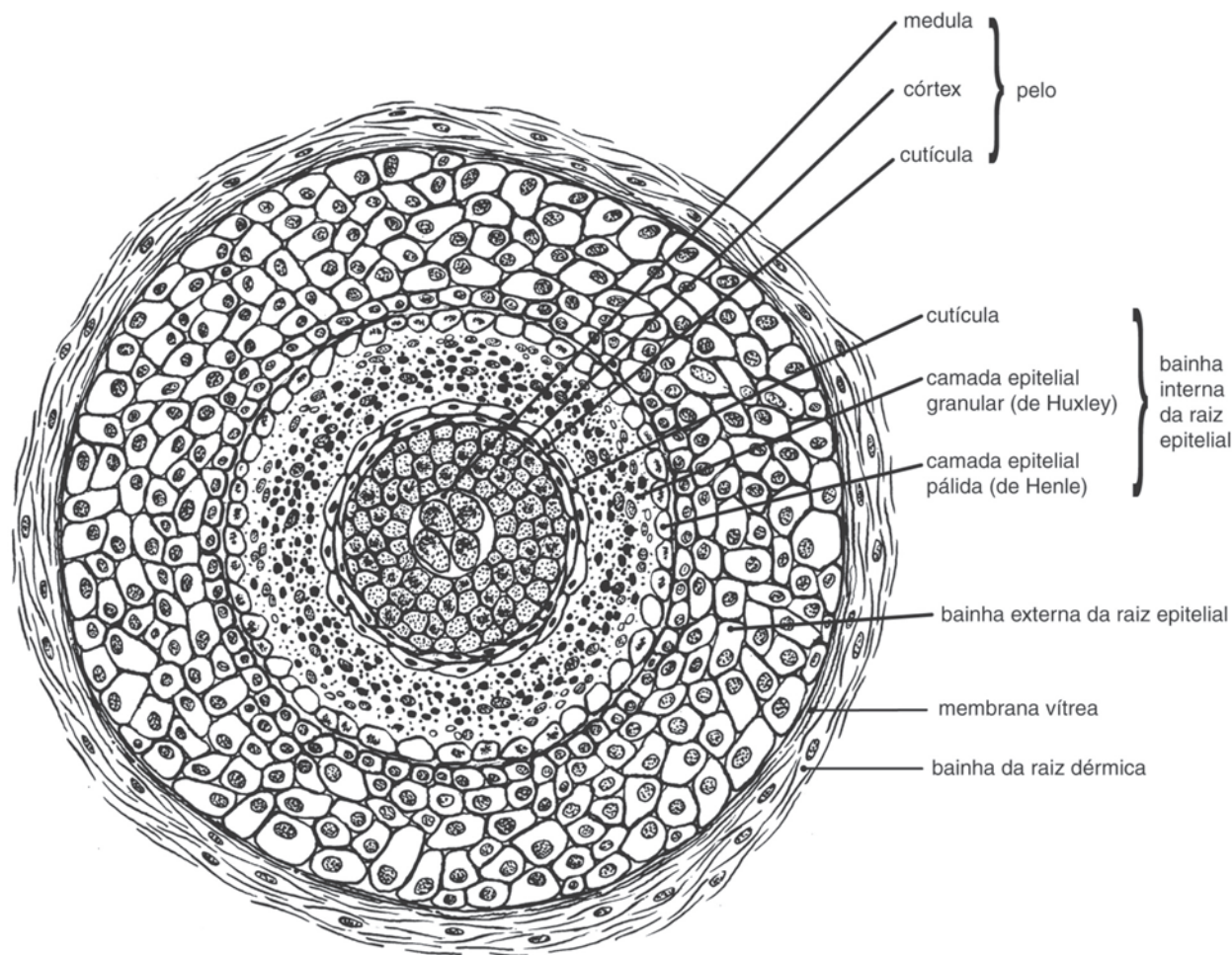


FIGURA 16.12 Esquema de uma seção transversal de um folículo piloso.

mente fazendo um ângulo, e o bulbo pode se estender até alcançar a hipoderme (Figs. 16.11 e 16.13). O folículo piloso consta de quatro componentes importantes: (a) bainha interna da raiz epitelial, (b) bainha externa da raiz epitelial, (c) papila dérmica e (d) matriz pilosa.

A camada mais interna, junto à raiz pilosa, é a **bainha interna da raiz epitelial**, que se compõe de três camadas: (a) cutícula da bainha interna da raiz, (b) camada epitelial granular média (camada de Huxley) e (c) camada epitelial pálida externa (camada de Henle) (Fig. 16.12). A **cutícula** da bainha interna da raiz epitelial é formada pela superposição de células queratinizadas similares àquelas da cutícula do pelo, exceto que as bordas livres estão orientadas na direção oposta ou na direção do bulbo piloso. Esse arranjo resulta em uma sólida implantação da raiz pilosa no folículo piloso. A **camada epitelial granular** se compõe de uma a três camadas de células ricas em grânulos de tricoialina (ceratoialina no pelo). A **camada epitelial pálida** é a camada mais externa da bainha interna da raiz epitelial, e se compõe de uma camada simples de células queratinizadas. Imediatamente abaixo da abertura das glândulas sebáceas, a bainha interna da raiz epitelial dos grandes folículos fica corrugada, formando várias pregas circula-

res ou foliculares. Então, a bainha fica mais fina e as células se fundem, sofrem desintegração e passam a fazer parte do sebo.

A **bainha externa da raiz epitelial** compõe-se de várias camadas de células semelhantes à epiderme com a qual é contínua na parte superior do folículo. Externamente a essa camada, observa-se uma membrana vítrea homogênea que corresponde à lâmina basal da epiderme (Fig. 16.12). Toda a bainha da raiz epitelial (interna e externa) está envolvida por uma **bainha da raiz dérmica** composta de fibras elásticas e de colágeno ricamente irrigadas por vasos sanguíneos e atendidas por nervos, especialmente na papila dérmica.

A **papila dérmica** do folículo piloso é a região de tecido conjuntivo situada diretamente abaixo da matriz pilosa. As células que revestem a papila dérmica e compõem a maior parte do bulbo piloso são as **células da matriz pilosa**. Essas células são comparáveis às da camada basal da epiderme regular e originam as células que sofrem queratinização para formar o pelo (Fig. 16.13). Elas diferem dos queratinócitos da epiderme superficial com respeito ao tipo de queratina produzida. Os queratinócitos de superfície produzem uma forma “mole” de queratina que passa por uma fase de ceratoialina. As células que contêm quera-

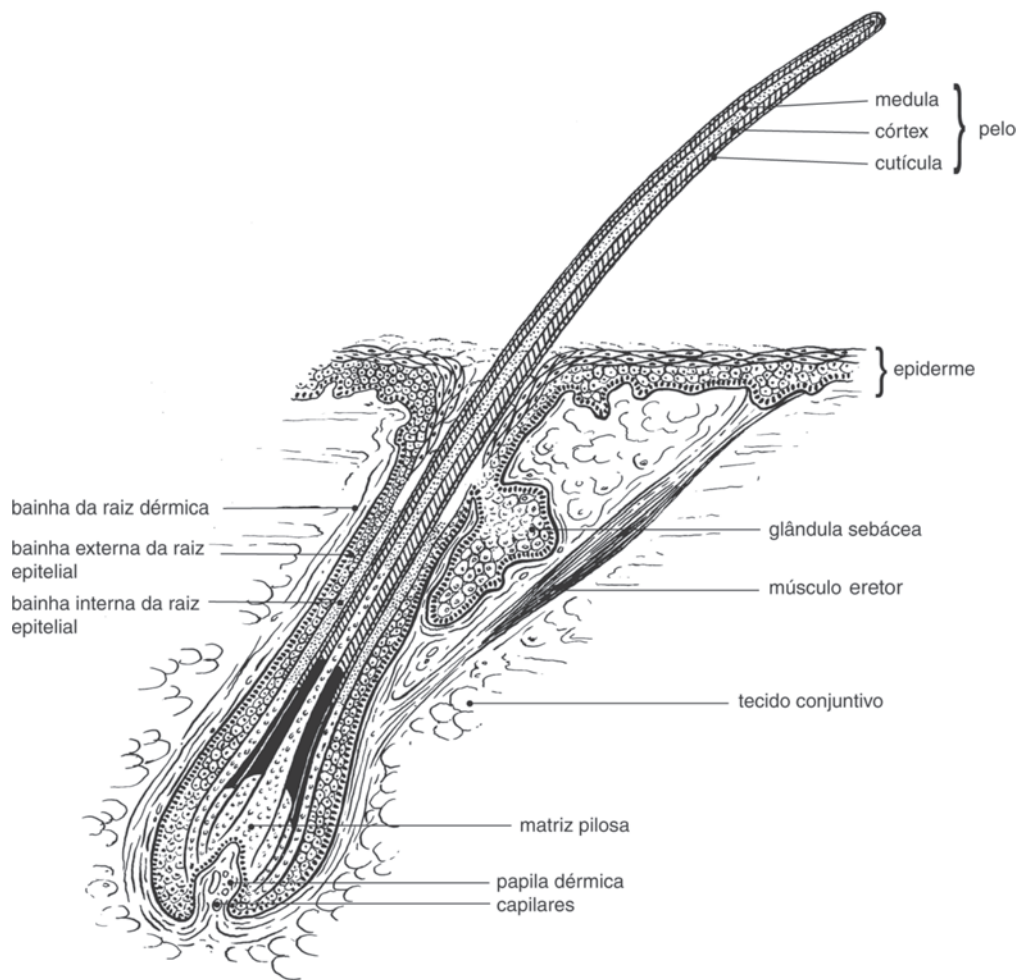


FIGURA 16.13 Esquema de uma secção longitudinal de um folículo piloso.

tina “mole” apresentam elevado conteúdo lipídico, baixo conteúdo de enxofre e sofrem descamação ao chegarem à superfície da epiderme. Por outro lado, as células da matriz do folículo piloso produzem uma queratina “dura”, que é também característica do chifre e das penas. Os queratinócitos do folículo não passam por uma fase de ceratoialina, não descamam e exibem baixo conteúdo lipídico e alto teor de enxofre.

O pigmento do pelo é derivado dos melanócitos epidérmicos localizados sobre a papila dérmica. Pelos cinzentos resultam da incapacidade dos melanócitos no bulbo piloso em produzir tirosinase. A cor dos pelos é determinada pela quantidade e distribuição do pigmento e pela presença de ar, que assume um aspecto branco na luz refletida. Pelos brancos prateados são resultantes do desaparecimento do pigmento; a medula fica ocupada por ar.

Em associação com a maioria dos folículos pilosos, estão os feixes de músculo liso, o qual é denominado **músculo eretor do pelo**. Este músculo se fixa à bainha da raiz dérmica do folículo piloso e se estende na direção da epiderme, onde se conecta com a camada papilar da derme (Fig. 16.14). Os músculos eretores do pelo são fixados por fibras elásticas em seus locais de inserção e são inervados por fibras nervosas autonômicas. Eles estão especialmente

bem desenvolvidos ao longo do dorso dos cães, onde fazem com que os pelos se ericem ao se contraírem. A contração desses músculos durante o frio promove o eriçamento dos pelos, possibilitando dessa forma que minúsculas bolsas de ar sejam formadas na pelagem. Este espaço morto ocupado por ar fornece isolamento térmico significativo que ajuda a manter a temperatura interna do corpo. Essa contração não apenas causa ereção dos pelos, mas também desempenha um papel no esvaziamento das glândulas sebáceas. Além do músculo eretor do pelo, o **músculo interfolicular**, que abrange a tríade dos folículos pilosos, foi descrito em porcos (Figs. 16.15 e 16.16). Esse músculo está localizado na região intermediária entre o nível da glândula sebácea e a glândula sudorípara apócrina. Ao se contrair, o músculo interfolicular faz com que os três folículos se aproximem e girem os folículos externos da tríade para uma nova relação. O ajuste do folículo piloso e do pelo pode ter alguma influência na termorregulação, na função sensitiva, no esvaziamento das glândulas cutâneas ou na autodefesa.

Tipos de folículos pilosos

Os folículos pilosos são classificados em vários tipos. Um **folículo piloso primário** apresenta maior diâmetro, está profunda-

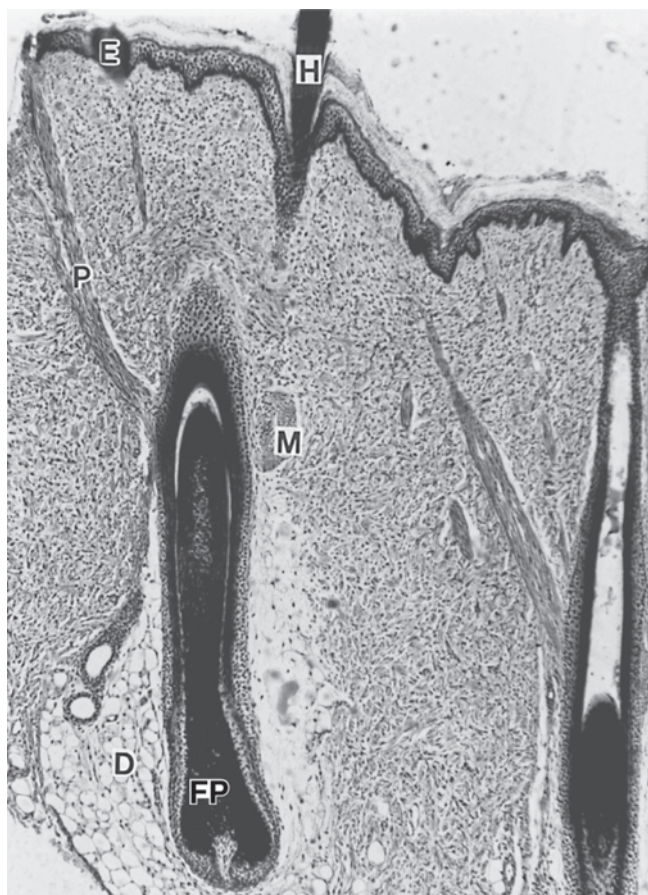


FIGURA 16.14 Seção longitudinal de um folículo piloso (FP) demonstrando um músculo eretor ligado ao pelo (P), seção transversal do músculo interfolicular (M), epiderme (E), pelo (H) e hipoderme (D) (porco). Hematoxilina e eosina (x 50).

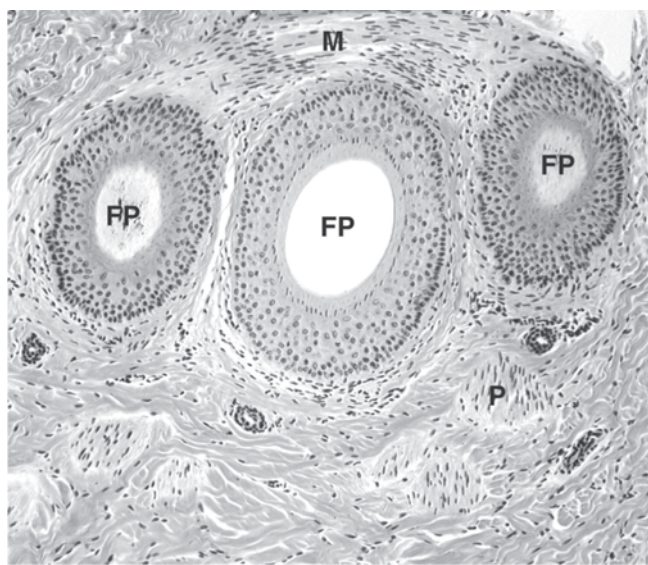


FIGURA 16.15 Triáde de folículos pilosos (porco). Observe os folículos pilosos (FP) ocorrendo em grupos de três, o que é típico em porcos jovens. Podem ser observados o músculo interfolicular (M) e o músculo eretor do pelo (P). Hematoxilina e eosina (x 100).



FIGURA 16.16 Micrografia eletrônica de varredura de pele de porco mostrando pelos (P) que ocorrem em grupos de três emergindo da camada córnea. Observe o aspecto flocoso das células da camada córnea (CC) (x 60). (De Monteiro-Riviere NA. *Comparative anatomy, physiology, and biochemistry of mammalian skin*. In: Hobson DW, ed. *Dermal and Ocular Toxicology: Fundamentals and Methods*. Boca Raton, FL: CRC Press, 1991:1:3.)

mente arraigado na derme e comumente é associado a glândulas sebáceas, sudoríparas e a um músculo eretor do pelo (Fig. 16.11). O pelo que emerge desse folículo é denominado **folículo primário** (pelo de guarda). O **folículo secundário** possui diâmetro menor que o folículo primário, e a raiz fica situada mais próxima à superfície. Esse folículo pode ter uma glândula sebácea, mas não apresenta glândula sudorípara e músculo eretor do pelo. Pelos desses folículos são **pelos secundários** ou subpelos. Os pelos secundários não possuem medula.

Folículos com apenas um pelo emergindo na superfície são denominados **folículos simples**. **Folículos compostos** são formados por grupos de diversos folículos pilosos localizados na derme. No nível da abertura da glândula sebácea, os folículos se fundem e os diversos pelos emergem por um orifício externo. Comumente, os folículos pilosos compostos têm um folículo piloso primário e diversos folículos pilosos secundários.

Existem muitas diferenças no arranjo dos folículos pilosos entre os animais domésticos. Cavalos e bovinos exibem folículos pilosos simples com distribuição regular. Porcos possuem folículos pilosos simples agrupados em dois a quatro folículos; grupos de três são mais comuns em porcos jovens (Figs. 16.15 e 16.16). Em geral, esse grupo está circundado por tecido conjuntivo denso. O folículo composto de cães consiste em um grande folículo primário isolado e em um grupo de subpelos secundários.

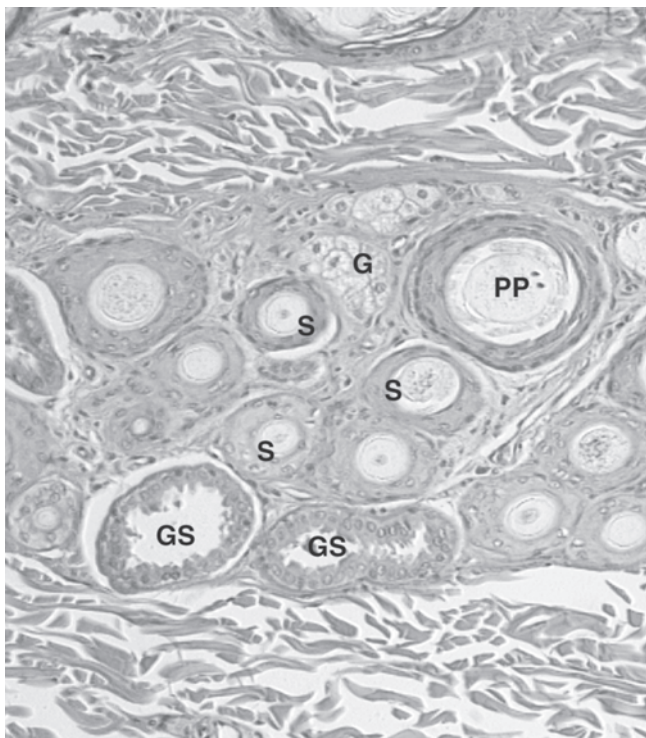


FIGURA 16.17 Folículo piloso composto (cão). Folículo piloso primário (PP); glândula sebácea (G); glândulas sudoríparas (GS). As outras estruturas redondas são folículos secundários (S). Hematoxilina e eosina ($\times 150$).

rios menores (Fig. 16.17). Vários tipos de pelos são encontrados em diferentes raças caninas. Por exemplo, no pastor alemão, existe maior número de pelos secundários, enquanto nas raças de pelos curtos, como *rottweilers* e *terriers*, há presença de maior número de pelos primários. O arranjo dos folículos em gatos é formado por um grande folículo piloso com um pelo primário (de guarda) circundado por grupos de dois a cinco folículos compostos (Fig. 16.18). Cada folículo composto possui 3 pelos primários mais calibrosos e 6 a 12 pelos secundários. A pele de ovinos apresenta regiões de crescimento de pelos, como a face, a parte distal dos membros, a pina auricular e as regiões de crescimento de lã que cobrem a maior parte do corpo. As regiões de crescimento piloso contêm principalmente folículos simples, ao passo que as regiões de crescimento de lã cobertas de maneira densa possuem muitos folículos compostos. O típico grupo de folículos compreende três folículos pilosos primários isolados e vários folículos pilosos secundários. Em caprinos, os folículos pilosos primários simples ocorrem em grupos de três; e três a seis folículos pilosos secundários estão associados a cada grupo.

Os **folículos pilosos sinusais** ou **táteis** da cabeça (p. ex., as vibrissas [bigodes] do gato) são altamente especializados para o sentido do tato. São folículos simples, muito grandes e caracterizados pela presença de um seio preenchido por sangue entre as camadas interna e externa da bainha da raiz dérmica (Fig. 16.19). O seio é dividido em um seio anular superior (não trabecular e não separado por tecido conjuntivo) e um cavernoso inferior (trabecular e separado por tecido conjuntivo) (Fig. 16.20),

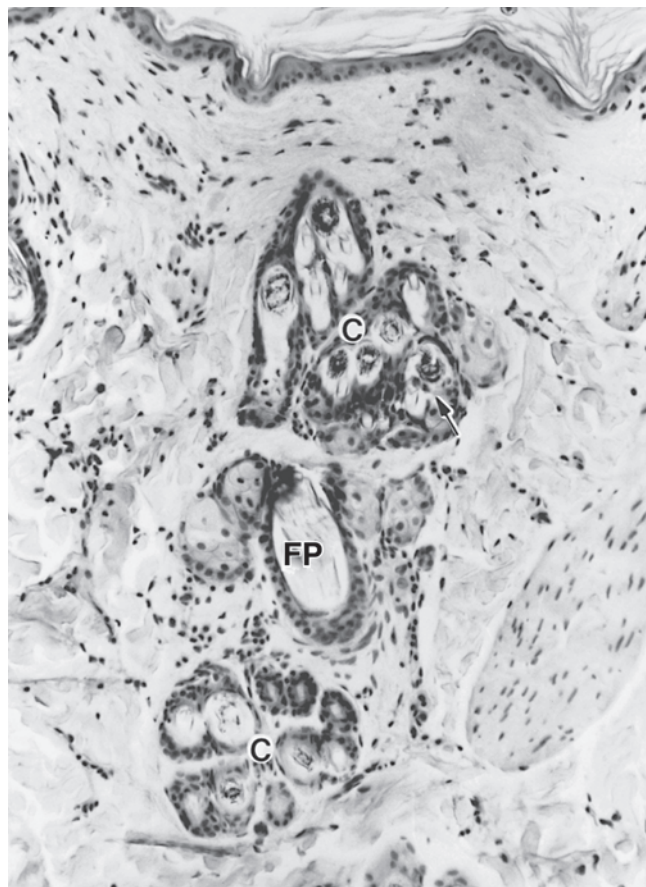


FIGURA 16.18 Grupo de folículos pilosos (gato). Folículo piloso primário (FP) circundado por grupos de folículos compostos (C) que contêm pelos primários e secundários (seta). Hematoxilina e eosina ($\times 160$).

exceto em cavalos e ruminantes, nos quais o seio anular é atravessado por trabéculas fibroelásticas em toda a sua extensão. Na parte superior dos folículos pilosos sinusais em porcos e carnívoros, a camada interna da bainha da raiz dérmica sofre espessamento, formando um coxim sinusal; este coxim está circundado por um seio anular isento de trabéculas (Fig. 16.19). Os músculos esqueléticos estão inseridos na camada externa da bainha da raiz dérmica do folículo, permitindo algum controle voluntário do movimento do pelo. Numerosos feixes musculares penetram na camada externa da bainha da raiz dérmica e se ramificam na camada interna desta, bem como nas trabéculas.

Ciclo piloso

Na epiderme superficial, o processo de queratinização é contínuo por causa da produção ininterrupta de novos queratinócitos; mas no folículo piloso, as células da matriz passam por períodos de quiescência, durante os quais não ocorre atividade mitótica. Quando a proliferação das células da matriz reinicia, um novo pelo é formado. Essa atividade cíclica do bulbo piloso permite a troca sazonal na pelagem dos animais domésticos. Um pelo necessita de aproximadamente 3 a 4 meses para voltar a crescer depois da raspagem para pelagens normais ou curtas, e até 18 meses para pelagens longas. O tempo varia, dependendo do estágio de crescimento do folículo piloso.

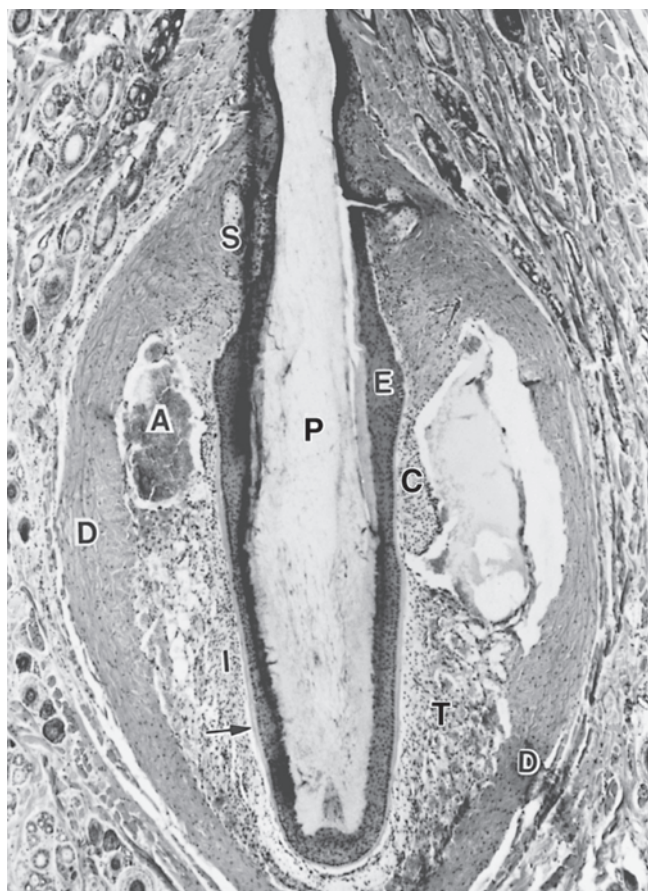


FIGURA 16.19 Folículo piloso sinusal (gato). Camada externa da bainha da raiz dermica (D); camada interna da bainha da raiz dermica (I); seio anular superior preenchido por sangue (não trabecular) (A); seio sanguíneo cavernoso com trabéculas (T); membrana vítrea (seta); bainha externa da raiz epitelial (E); pelo (P); coxim sinusal (C); glândulas sebáceas (S) abrindo-se para o canal pilossebáceo. Hematoxilina e eosina ($\times 50$).

O período durante o qual as células do bulbo piloso demonstram atividade mitótica é denominado **anágeno** (Fig. 16.21). Após essa fase de crescimento, os folículos pilosos passam por um estágio regressivo, conhecido como **catágeno**. Durante esse período, a atividade metabólica diminui e a base do folículo migra superiormente na pele, na direção da superfície epidérmica, até que tudo o que restar no bulbo seja uma coluna delgada e desorganizada de células ou “coto de pelo”. Então, o folículo piloso entra no estágio de **telógeno**, uma fase de repouso ou quiescente em que o pelo para de crescer e a base do bulbo está situada no nível do canal sebáceo. Depois da fase de repouso, a atividade mitótica e a queratinização se iniciam mais uma vez na fase de anágeno renovada, quando então ocorre a formação de um novo pelo. À medida que esse novo pelo cresce abaixo do folículo telógeno, o pelo velho é empurrado de forma gradual na direção da superfície, onde eventualmente é eliminado. Essa intermitente atividade mitótica e a queratinização das células da matriz pilosa constituem o **ciclo piloso**, o qual é controlado por vários fatores que incluem duração dos períodos de luz no dia, temperatura ambiente, nutrição e hormônios, em especial estrogênio, testosterona, esteroides adrenais e hormônios tireoidianos.

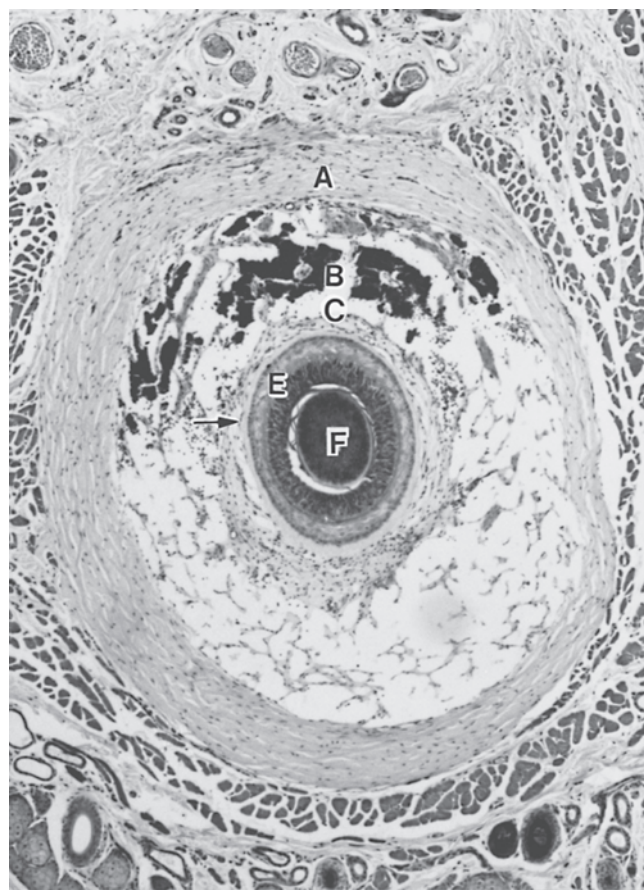


FIGURA 16.20 Secção transversal de um folículo piloso sinusal (gato). Camada externa da bainha da raiz dermica (A); seio sanguíneo cavernoso inferior com trabéculas (B); camada interna da bainha da raiz dermica (C); membrana vítrea (seta); bainha externa da raiz epitelial (E); pelo (F). Hematoxilina e eosina ($\times 60$).

Glândulas cutâneas

Glândulas sebáceas

As **glândulas sebáceas** podem ser glândulas alveolares simples, ramificadas ou compostas que liberam seu produto secretório, sebo, pelo modo holócrino. **Sebo**, uma secreção oleosa que contém uma mistura de lipídios e células desintegradas, funciona como agente antibacteriano, e, nos mamíferos pilosos, como agente impermeabilizante. As glândulas sebáceas estão mais frequentemente associadas com folículos pilosos, no interior dos quais seus dutos se esvaziam para formar o canal pilossebáceo do folículo piloso (Fig. 16.19). Em certas áreas glabras, como o canal anal, a glândula mamária de éguas e a camada interna do prepúcio de algumas espécies, as glândulas sebáceas se esvaziam diretamente na superfície cutânea através de um ducto revestido com epitélio escamoso estratificado. A unidade secretória consiste em uma massa sólida de células epidérmicas, envolta por uma bainha de tecido conjuntivo que se funde com a derme circunjacente. Na periferia da massa glandular, uma camada simples de células cuboides baixas repousa sobre uma lâmina basal (Fig. 16.22). A maioria da atividade mitótica ocorre nessa camada, e, à medida que as células se movimen-

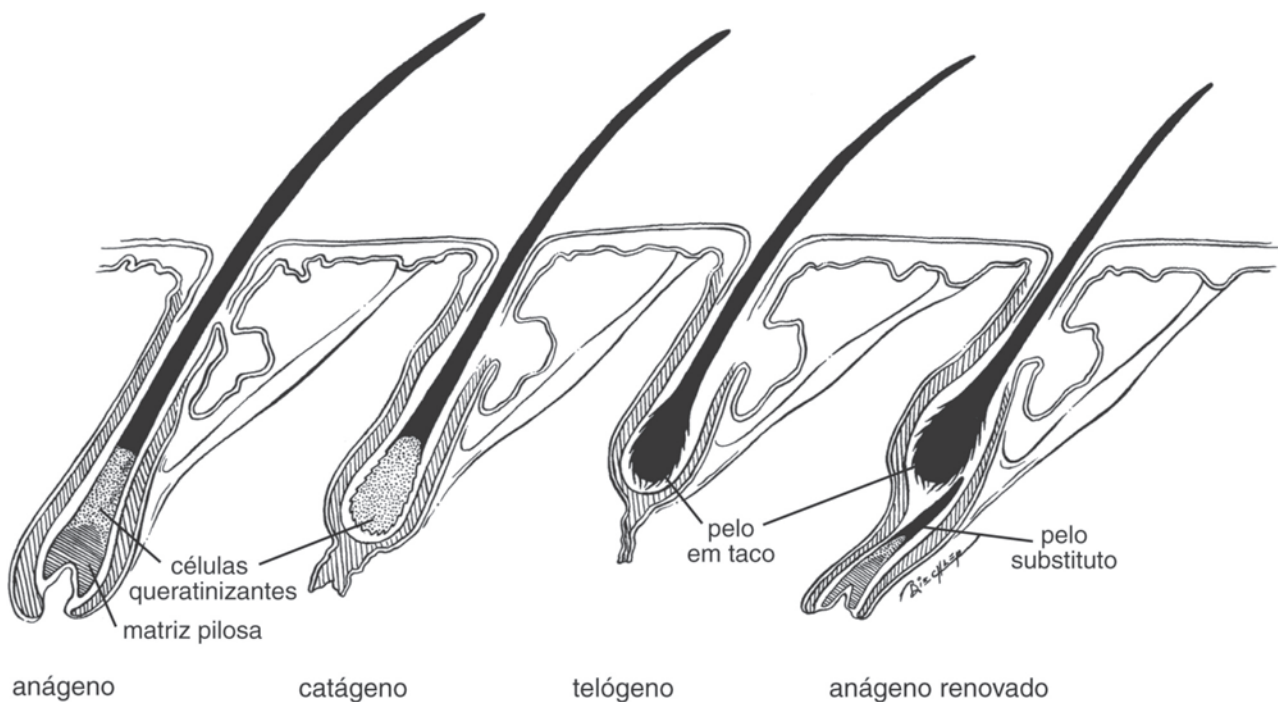


FIGURA 16.21 Esquema dos três estágios principais do crescimento e substituição do folículo piloso.

tam para o interior, elas crescem, tornam-se poligonais e acumulam numerosas gotículas lipídicas. As células próximas ao duto contêm núcleos picnóticos. O sebo passa para o lúmen do folículo piloso através de um duto curto revestido com epitélio escamoso estratificado. Muitas áreas do corpo de certas espécies apresentam acúmulos especialmente bem desenvolvidos de glândulas sebáceas, algumas das quais estão associadas a glândulas sudoríparas. Esses locais, que incluem as regiões infraorbital, inguinal e interdigital de ovinos, a base do chifre de caprinos, os sacos anais de gatos e o

prepúcio e a região circum-anal de cães, serão descritos mais adiante neste capítulo. Algumas áreas da pele, como coxins das patas, unhas e chifre, não possuem glândulas sebáceas.

Glândulas sudoríparas

Com base em seu modo de liberação do produto secretório, as glândulas sudoríparas (sudoríferas) são classificadas em dois tipos: apócrinas e merócrinas (écrinas). O tipo apócrino é o mais extensamente desenvolvido nos mamíferos domésticos. A estrutura das glândulas sudoríparas apócrinas varia de maneira considerável entre espécies, e não se tem certeza se o modo apócrino de secreção ocorre em todas as glândulas sudoríparas designadas como apócrinas e em todas as espécies domésticas. Não obstante, a denominação “apócrino” foi preservada principalmente por razões didáticas.

As **glândulas sudoríparas apócrinas** são glândulas saculares ou tubulares simples com uma parte secretória enovelada e um duto reto (glândulas tubulares enoveladas simples). A parte secretória exibe um grande lúmen revestido com células cuboides achatadas até células epiteliais colunares baixas, dependendo do estágio de sua atividade secretória (Fig. 16.23). O citoplasma pode conter glicogênio, lipídio ou grânulos de pigmento. A superfície livre das células em glândulas sudoríparas apócrinas apresenta protrusões citoplasmáticas variadas, indicativas de atividade secretória. Células mioepiteliais estão localizadas entre as células secretórias e a lâmina basal. O duto avança por um curso retilíneo na direção da parte superior da derme. Seu lúmen é estreito e contém duas camadas de células cuboides achatadas. Com mais frequência, o duto penetra na epiderme do folículo piloso imediatamente antes que este se abra na superfície da pele. A glândula apócrina em animais domésticos está localizada ao longo da maior parte da pele. Essa característica contrasta com sua distribuição em huma-

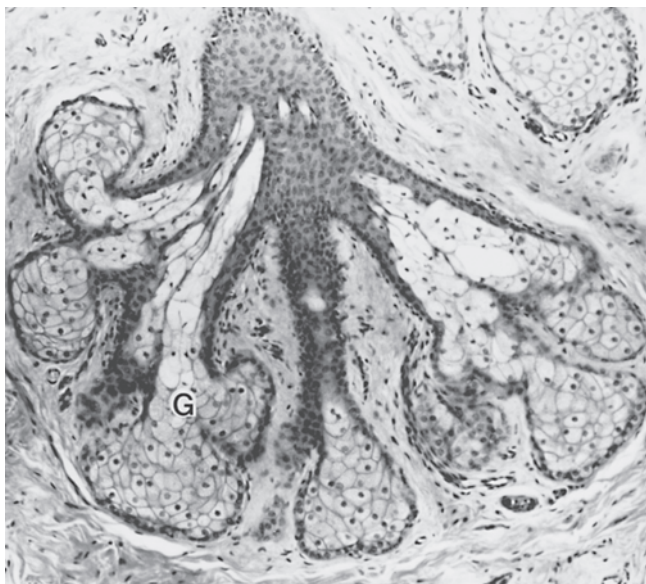


FIGURA 16.22 Glândulas sebáceas multilobulares (G) do lábio (cavalo). Hematoxilina e eosina (x 110).

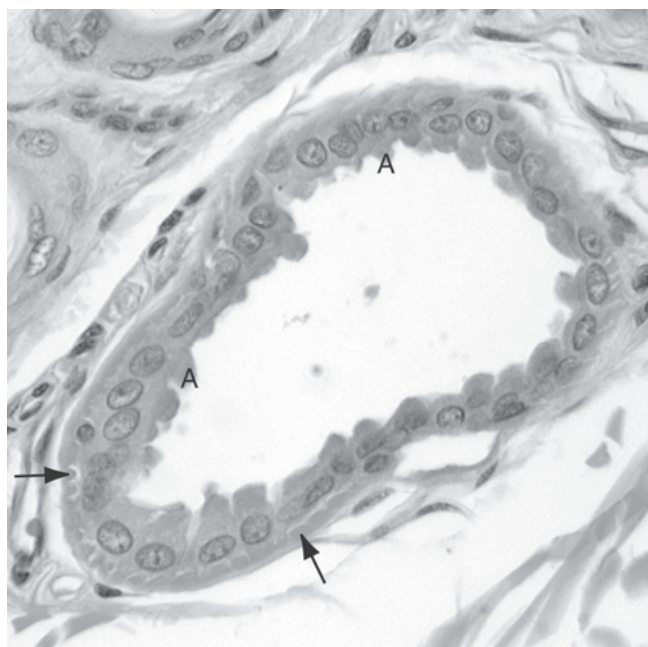


FIGURA 16.23 Glândula sudorípara apócrina de cão ilustrando células mioepiteliais (setas) e capuzes secretórios apicais (A). Hematoxilina e eosina (× 660).

nos, em que se situam principalmente nas regiões axilar, pubiana e perianal. Em cavalos, essas glândulas secretam de forma abundante e produzem um suor visível durante o exercício e em um ambiente de temperatura elevada. Em outras espécies, a secreção é escassa e raramente perceptível. Em cães e gatos, as glândulas podem ser tortuosas ou serpenteantes, e em ruminantes o lúmen é dilatado, o que proporciona o aspecto de grandes sáculos. As glândulas apócrinas são menos ativas em caprinos e gatos. A função das glândulas apócrinas é produzir uma secreção viscosa que possui um odor que está relacionado à comunicação entre espécies, provavelmente como atrator sexual ou como marcador territorial. Glândulas apócrinas em diversas áreas do corpo são especializadas tanto em estrutura como função e serão descritas mais adiante neste capítulo.

As **glândulas sudoríparas merócrinas** (écrinas) são encontradas principalmente em áreas especiais da pele, como os coxins das patas de cães e gatos, a ranilha dos cascos do cavalo, o plano rostral e as glândulas carpais dos porcos e o plano nasolabial dos bovinos (Fig. 16.24). Trata-se de glândulas tubulares simples que se abrem diretamente na superfície da pele, e não em folículos pilosos. A parte secretória é composta de epitélio cuboide com dois tipos celulares distintos. **Células escuras** possuem mais ribossomos que as células claras, e ocorrem numerosas gotículas de mucina na parte apical da célula. Por outro lado, **células claras** não apresentam basofilia citoplasmática, contêm inclusões lipídicas e produzem um suor aquoso. Na base dessas células, ocorre pregueamento da membrana plasmática, o que sugere um possível papel dessas glândulas no transporte de eletrólitos. Há canaliculos intercelulares entre células claras adjacentes, avançando desde o lúmen até a base do epitélio. Células mioepiteliais circundam as unidades secretórias e ajudam no esvaziamento da glândula de secreção. O duto, que consta de duas camadas de células epiteliais cuboides, é um tanto reto e se abre diretamente na superfície da epiderme.

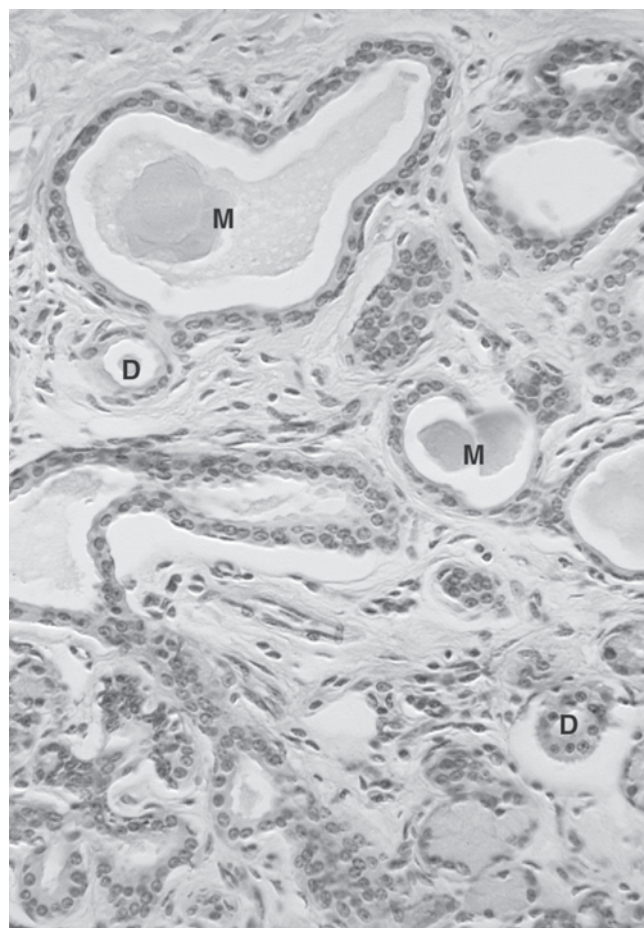


FIGURA 16.24 Glândulas sudoríparas merócrinas (M) e dutos (D) do plano nasolabial (vaca). Hematoxilina e eosina (× 300).

VASOS SANGUÍNEOS, VASOS LINFÁTICOS E NERVOS

Os ramos terminais das artérias cutâneas originam três plexos: (a) **plexo subcutâneo** ou profundo, que, por sua vez, emite ramos para o (b) **plexo cutâneo** ou intermediário, que emite ramos para formar o (c) **plexo subpapilar** ou superficial (Fig. 16.1). O inverso se aplica ao retorno venoso para as veias cutâneas. Por esse arranjo, fica assegurado que todos os componentes da pele terão uma irrigação sanguínea adequada. O plexo superficial também fornece as alças capilares que se estendem até as papilas dérmicas quando presentes. Capilares linfáticos surgem na derme superficial e formam uma rede que drena para um plexo subcutâneo.

A inervação para a pele varia em diferentes partes do corpo. Pequenos nervos subcutâneos dão origem a um plexo nervoso que permeia a derme e emite pequenos ramos para a epiderme. Estão presentes vários tipos de terminações: terminações nervosas aferentes livres na epiderme e na derme (envolvem os folículos pilosos); terminações eferentes livres na hipoderme (nos músculos eretores do pelo, glândulas e vasos sanguíneos); corpúsculos táteis não encapsulados (células de Merkel); e corpúsculos táteis encapsulados (de Meissner) (ver Capítulo 6).

Corpúsculos lamelares (de Pacini) foram observados na ranilha do casco equino, no coxim digital do cão e do gato e na parede do saco anal deste último.

ESTRUTURAS ESPECIAIS DO TEGUMENTO

Ouvido externo

A pina (aurícula) da orelha é revestida nos dois lados por uma pele fina que contém glândulas sudoríparas e sebáceas e folículos pilosos (Fig. 16.25). Comumente, a superfície convexa da pina possui mais folículos pilosos por unidade de área do que a superfície côncava. Os vasos sanguíneos atravessam perfurações existentes na cartilagem elástica que forma a parte central da pina. Trauma ou mesmo dobramento da cartilagem pode lesionar os vasos sanguíneos e pode causar hematomas subcutâneos nas orelhas de cães.

O lúmen do meato acústico externo possui contorno irregular, resultado de diversas pregas cutâneas permanentes. A pele que reveste o canal contém pequenos folículos pilosos, glândulas sebáceas e **glândulas ceruminosas**. Estas são glândulas sudoríparas apócrinas tubulares enoveladas simples. Elas se abrem para folículos pilosos ou diretamente na superfície; além disso, aumentam em número no terço inferior do meato. A combinação de sebo, secreção das glândulas ceruminosas e do epitélio escamoso estratificado descamativo forma o **cerúmen** ou cera do ou-

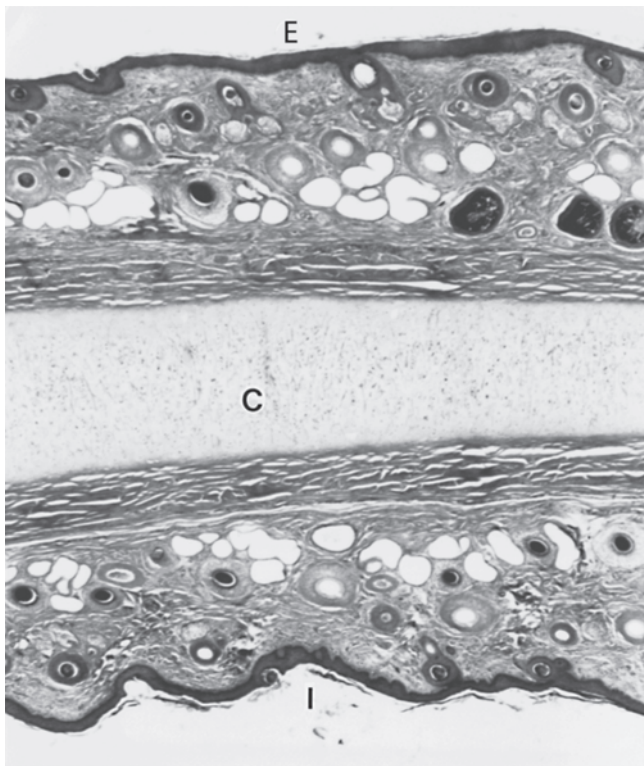


FIGURA 16.25 Aurícula da orelha (vaca). Superfície externa (E); superfície interna (I); cartilagem elástica auricular (C). Tricrômico de Masson (× 30).

vido. O meato acústico externo tem como estrutura de sustentação a cartilagem elástica na parte externa e o osso nas proximidades da membrana timpânica.

Pálpebras

O revestimento mais externo das pálpebras superior e inferior é uma pele típica que contém glândulas sudoríparas e sebáceas e folículos pilosos (Fig. 16.26). Os cílios, também conhecidos como pestanas, e suas glândulas sebáceas associadas (glândulas de Zeis) são numerosos na pálpebra superior de todas as espécies, exceto em gatos. Na pálpebra inferior, os cílios estão em menor número em ruminantes e cavalos, e geralmente estão ausentes em gatos, cães e porcos. Pelos táteis podem estar presentes nas pálpebras ou nas suas proximidades. A superfície interna das pálpebras, a conjuntiva palpebral, é uma membrana mucosa e contém tecido linfático na sua base (fórnix conjuntival). Seu revestimento epitelial varia com a área e a espécie de epitélio escamoso estratificado nas proximidades da margem da pálpebra até combinações variadas de células colunares, cuboides, poliédricas e escamosas. Como resultado, esse epitélio é descrito de forma variada como escamoso estratificado, cuboide estratifi-

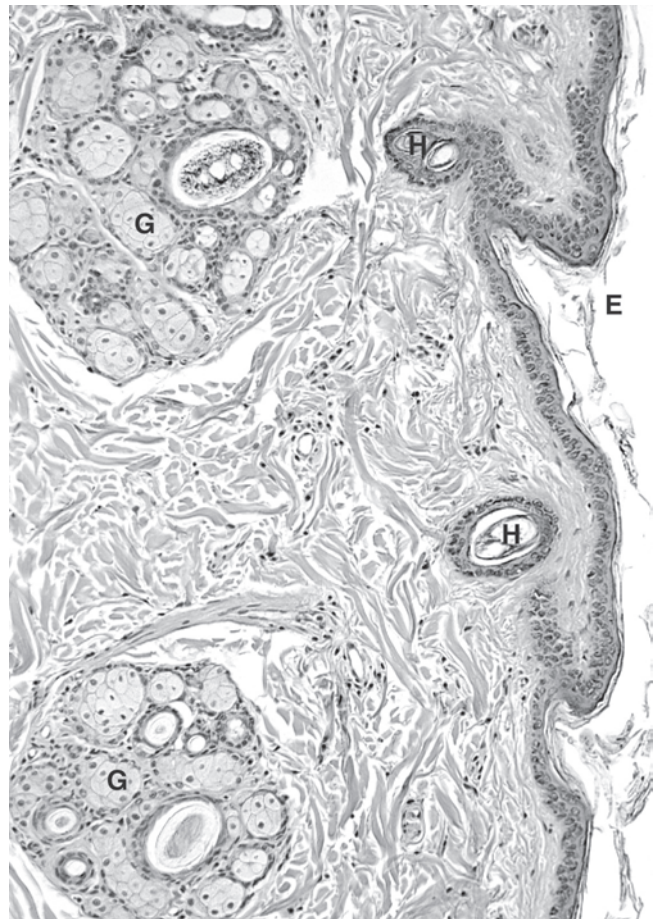


FIGURA 16.26 Pálpebra superior (cão), superfície cutânea ou anterior (E). Vários pelos (H) e glândulas sebáceas (G) estão presentes. Hematoxilina e eosina (× 50).

cado, colunar estratificado e de transição ou pseudoestratificado. Células caliciformes com frequência estão presentes (Fig. 16.27).

O aspecto mais característico das pálpebras é a presença de **glândulas tarsais** (glândulas de Meibômio), que estão mais bem desenvolvidas na pálpebra superior (Fig. 16.28). Essas glândulas são sebáceas multilobulares e possuem um ducto central que se abre na margem da pálpebra. Elas são bem mais desenvolvidas no gato e muito pouco desenvolvidas no porco. As glândulas tarsais estão circundadas pela **placa tarsal**, uma camada compacta de fibras elásticas e de colágeno. Fibras de músculo esquelético do músculo orbicular (*orbicularis oculi*) penetram na pálpebra, e feixes dispersos de fibras de músculo liso estão presentes.

As glândulas sudoríparas apócrinas, conhecidas como **glândulas ciliares** (glândulas de Moll), abrem-se rostralmente às glândulas tarsais e nas proximidades dos cílios ou nos folículos ciliares. Ao contrário das glândulas sudoríparas comuns, as partes terminais das glândulas ciliares estão apenas ligeiramente enoveladas, e os lúmens glandulares são mais dilatados. Essas glândulas são revestidas por células secretórias e mioepiteliais típicas. Sua estrutura e localização são semelhantes em todos os animais domésticos, mas sua função é obscura.

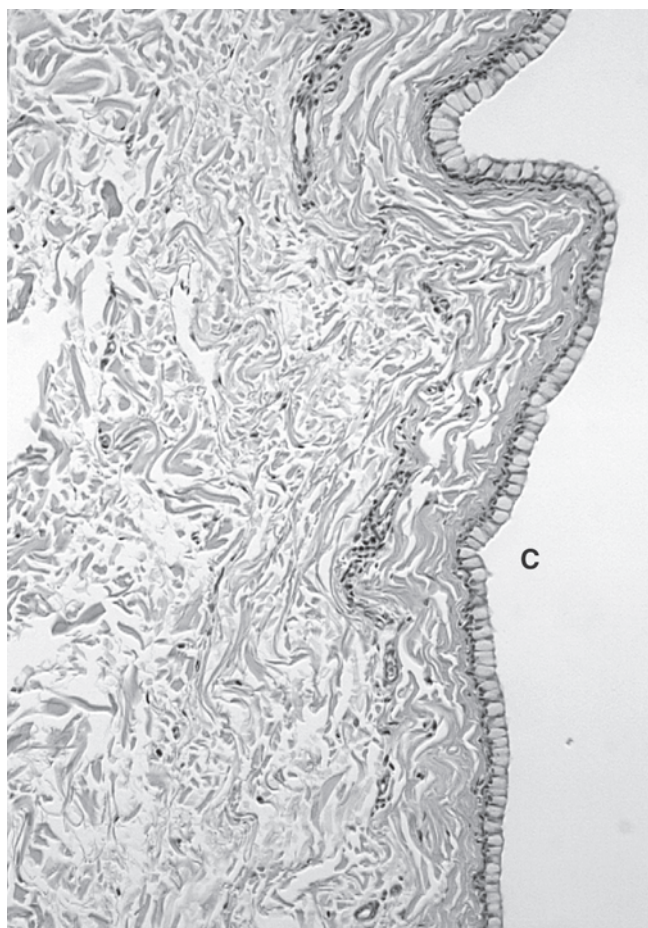


FIGURA 16.27 Pálpebra superior (cão). Superfície posterior ou conjuntival (C) com epitélio pseudoestratificado com muitas células caliciformes. Hematoxilina e eosina (× 150).

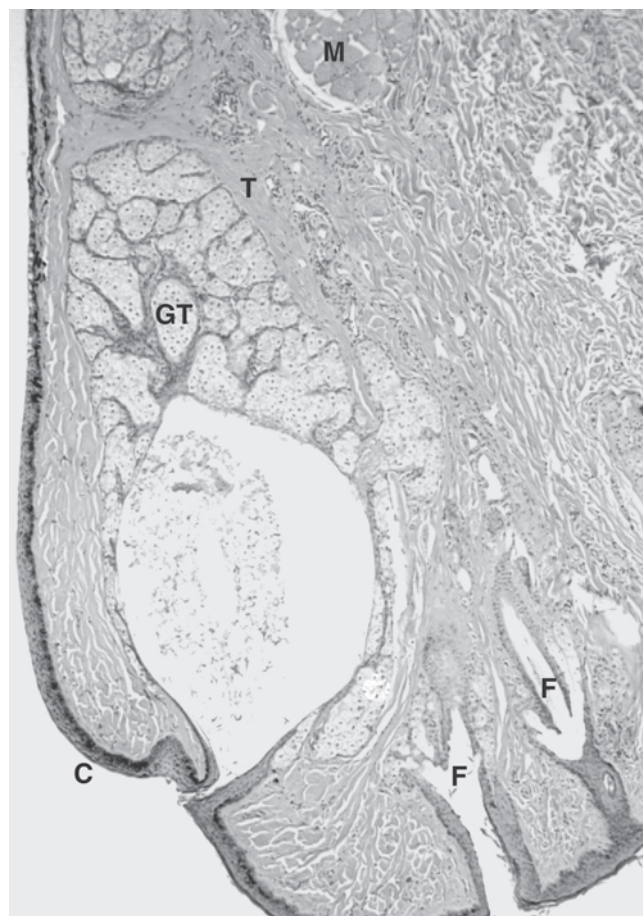


FIGURA 16.28 Glândula tarsal na pálpebra superior (cão). Glândula sebácea multilobular tarsal (GT) em secção longitudinal circundada pela placa tarsal (T), pelo músculo esquelético (M) e pelos folículos pilosos (F). A superfície conjuntival (C) é epitélio escamoso estratificado não queratinizado. Hematoxilina e eosina (× 40).

Seio infraorbital

O seio infraorbital de ovinos, localizado medial e rostralmente ao olho, é revestido com pele fina que contém poucos pelos, glândulas sebáceas grandes que formam uma camada contínua em torno do seio e algumas glândulas sudoríparas apócrinas com localização periférica. As secreções dessas glândulas são responsáveis pela substância adiposa amarela (com consistência pegajosa) na pele.

Focinho

A pele em torno das aberturas externas (narinas) da cavidade nasal é ligeiramente modificada em cada espécie. O plano nasolabial de bovinos apresenta uma epiderme queratinizada espessa e lisa (Fig. 16.29), enquanto o plano nasal de cães e gatos compõe-se de uma epiderme queratinizada espessa com elevações e sulcos distintos. Essas características proporcionam embasamento para identificar por impressão nasal, de maneira similar à impressão digital. Nem glândulas sudoríparas e nem glândulas sebáceas estão associadas ao plano nasal. Geralmente, a pele em

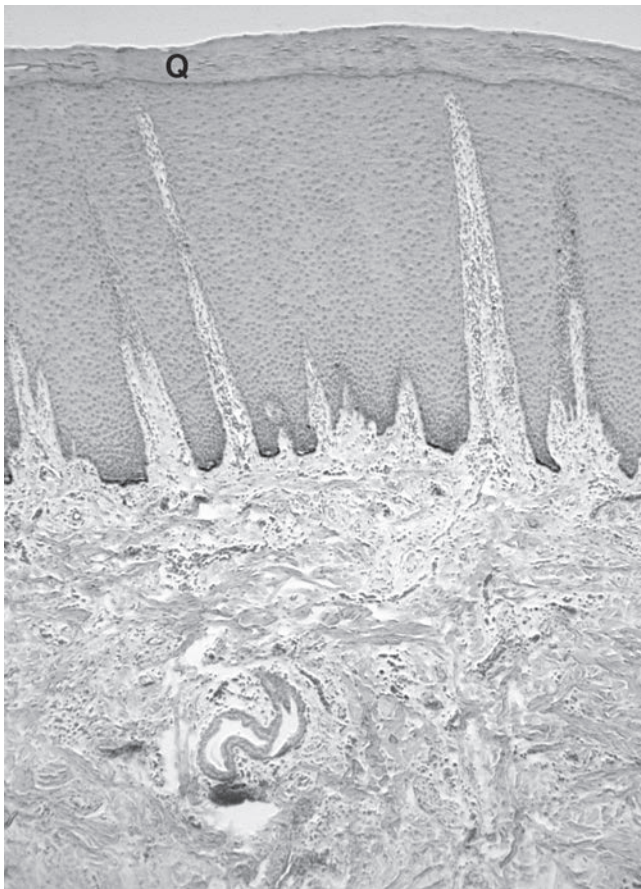


FIGURA 16.29 Plano nasolabial (vaca). Observe o epitélio escamoso estratificado queratinizado espesso (Q). Hematoxilina e eosina ($\times 50$).

torno da narina de cavalos é lisa e contém pelos finos e numerosas glândulas sebáceas. O plano rostral de porcos possui pelos táteis (sinusais) distribuídos sobre a superfície e numerosas glândulas sudoríparas merócrinas grandes. O plano nasal de pequenos ruminantes e o plano nasolabial de grandes ruminantes não contém folículos pilosos, mas exibem grandes glândulas merócrinas (Fig. 16.30) com as mesmas características morfológicas que as glândulas salivares. A secreção proveniente dessas glândulas ajuda a manter a umidade do plano nasolabial.

Órgão mentoniano

O **órgão mentoniano** de porcos consiste em uma grande massa esférica de glândulas apócrinas e sebáceas com poucos pelos táteis localizados em uma porção intermediária entre as mandíbulas, abaixo do ângulo do queixo. Estão presentes na derme corpúsculos táteis (de Meissner) e fibras nervosas; portanto, acredita-se que tais estruturas desempenhem algum papel na transmissão de estímulos mecânicos.

Órgão submentoniano

O **órgão submentoniano** de gatos, localizado no espaço intermandibular, é composto de lóbulos de glândulas sebáceas,

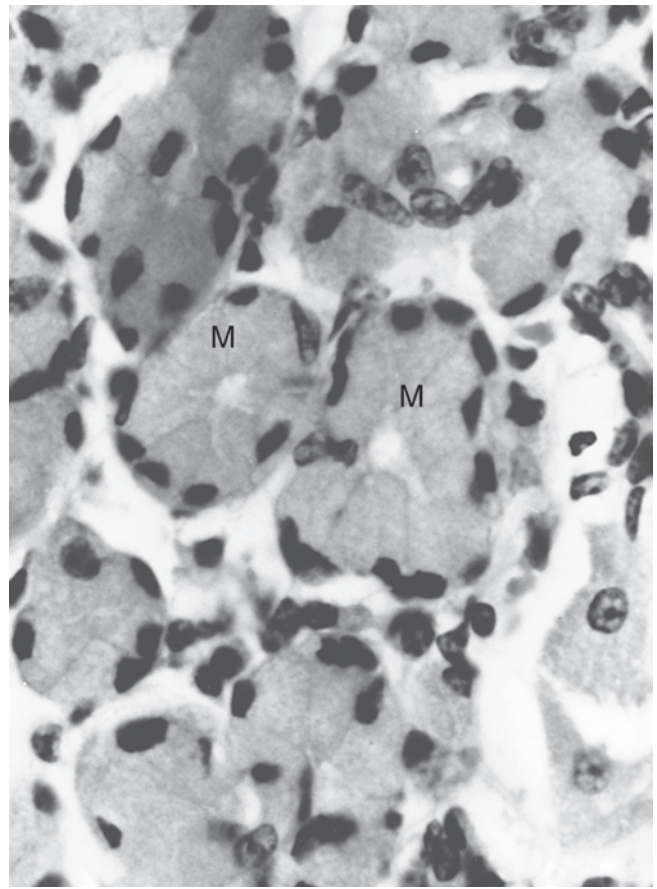


FIGURA 16.30 Glândulas merócrinas (M) da região nasolabial (vaca). Hematoxilina e eosina ($\times 780$).

cada qual contendo um espaço coletor central. Esses lóbulos estão circundados por músculo esquelético. Os gatos friccionam essa glândula em objetos específicos durante a marcação olfatória, e o odor sebáceo é transferido para o objeto friccionado.

Glândulas carpais

As **glândulas carpais** de porcos são acúmulos de numerosos lóbulos de glândulas sudoríparas merócrinas densamente aglutinadas na superfície medial do carpo. Essas glândulas se abrem para a superfície cutânea através de três a cinco divertículos revestidos de epitélio escamoso estratificado. Cada lóbulo é drenado por um duto envolto por epitélio cuboide com duas camadas, que avança por um trajeto tortuoso através da derme e da epiderme e, em seguida, abre-se em um divertículo.

Seio interdigital

O **seio interdigital** de ovinos está localizado entre os dedos imediatamente acima dos cascos. A abertura do seio ocorre na extremidade dorsal do espaço interdigital. A pele do seio contém alguns folículos pilosos, glândulas sebáceas associadas e numerosas glândulas apócrinas grandes, que são coletivamente conhecidas como **glândulas interdigitais**.

Seio inguinal

O seio inguinal de ovinos é um divertículo cutâneo na região inguinal dos dois gêneros, que contém pequenos folículos pilosos dispersos, glândulas sebáceas e glândulas apócrinas.

Escroto

Em geral, a pele escrotal é mais fina do que em outras partes do corpo. Glândulas sudoríparas sebáceas e apócrinas estão presentes nessa estrutura, mas diferem em tamanho e número nas várias espécies. Os varrões apresentam apenas algumas pequenas glândulas sudoríparas apócrinas na pele escrotal, enquanto garanhões possuem tanto grandes glândulas sebáceas como glândulas sudoríparas apócrinas bem desenvolvidas. A quantidade de pigmento varia dependendo da espécie e da raça. Pelos finos e curtos são característicos da pele escrotal de todas as espécies. A **túnica dartos** é uma camada especial de tecido muscular liso e de tecido conjuntivo fibroelástico no interior do tecido subcutâneo do escroto. Essas fibras musculares desempenham papel importante na regulação da temperatura testicular.

Sacos anais

Os **sacos anais** (*sinus paranales*) de carnívoros domésticos são divertículos cutâneos pareados, cujos dutos se abrem no canal anal no nível da linha anocutânea (Fig. 16.31). Os dutos e os sacos são revestidos por epitélio escamoso estratificado queratinizado. As

glândulas do saco anal, glândulas sudoríparas modificadas localizadas abaixo do epitélio, esvaziam-se no lúmen do saco anal. Tanto glândulas sebáceas como glândulas sudoríparas apócrinas estão presentes na parede do saco anal em gatos (Fig. 16.32), mas cães exibem apenas grandes glândulas sudoríparas apócrinas. O duto do saco anal de cães demonstra tendência para a oclusão, resultando em ingurgitamento do saco anal com material secretório e detritos. Para tratamento da infecção que se segue com frequência a essa oclusão, deve-se espremer o conteúdo do saco ou promover remoção cirúrgica dessa estrutura. Esse problema é raro em gatos, provavelmente porque as glândulas sebáceas no interior da parede do saco adicionam quantidade suficiente de lipídio ao material secretório, o que, por conseguinte, resulta em uma diminuição da possibilidade de oclusão do duto. A secreção dessas glândulas é um líquido oleoso e acastanhado que pode funcionar no reconhecimento social em cães e que pode ter odor pungente, com impactação e infecção. As **glândulas anais**, que se esvaziam no canal anal, foram discutidas no Capítulo 10.

Glândulas circum-anais

As **glândulas circum-anais** de cães são glândulas sebáceas modificadas lobuladas, localizadas em torno do ânus na zona cutânea (Fig. 16.33). Essas glândulas se estendem desde a junção mucocutânea periféricamente até cerca de 1 a 3 cm em todas as direções. Glândulas similares foram descritas na pele do prepúcio, da cauda,



FIGURA 16.31 Saco anal e glândulas associadas (gato). Duto (A) e lúmen (B) do saco anal preenchidos com fragmentos epiteliais queratinizados e material secretório. Massas de glândulas sebáceas (C); glândulas apócrinas do saco anal (D); linha anocutânea (E). Hematoxilina e eosina (× 17). (De Greer MB, Calhoun ML. The anal sacs of the domestic cat – *Felis domesticus*. Am J Vet Res 1966;27:773.)

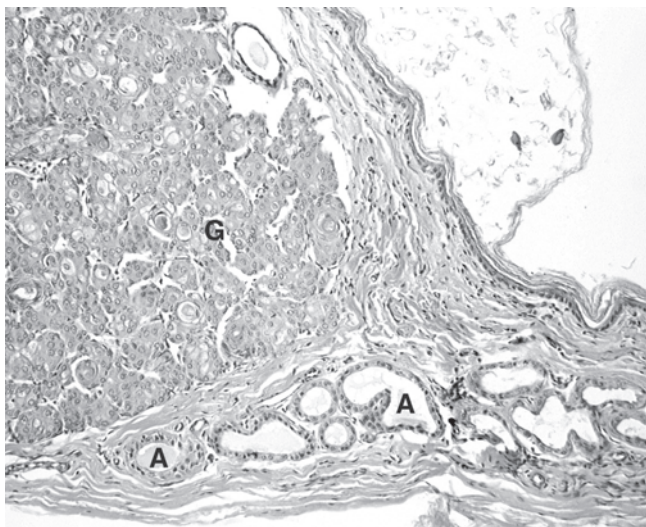


FIGURA 16.32 Maior ampliação do saco anal (gato). Observe as grandes glândulas apócrinas (A) e as glândulas sebáceas (G). Hematoxilina e eosina ($\times 100$).

lombo e da virilha. Essas glândulas estão presentes logo após o nascimento, aumentam em tamanho durante toda a vida adulta e tendem a atrofiar na senilidade. A parte superficial das glândulas circum-anaís consiste em glândulas sebáceas típicas, enquanto a parte profunda não possui dutos e está composta de massas compactas e sólidas de células poligonais dispostas em lóbulos. As células têm citoplasma eosinofílico granular e canálculos intercelulares (Fig. 16.33). O termo **hepatoide** foi utilizado para descrever o parênquima glandular de cada lóbulo, uma vez que se parece por lembrar células hepáticas bastante compactadas. Não foi determinada ainda uma função precisa para essas glândulas; contudo, elas podem estar envolvidas no metabolismo de um hormônio esteroide. As glândulas circum-anaís são clinicamente importantes, pois se situam em terceiro lugar tanto em frequência como local de tumores caninos.

Glândula supracaudal

A **glândula supracaudal** (glândula da cauda ou do atavio), localizada em uma área circunscrita oval no dorso da cauda (3 a 9 cm a contar da base da cauda) em cães e gatos, consiste em um acúmulo de grandes glândulas sebáceas que esvaziam em folículos pilosos simples (Fig. 16.34). Nessa região, as glândulas sudoríparas apócrinas são rudimentares. Músculos eretores do pelo bem desenvolvidos surgem como grandes feixes de músculo liso. A epiderme acima dessa glândula é extremamente delgada, e a estrutura glandular é similar à parte superficial das glândulas circum-anaís. A secreção pode ajudar no reconhecimento olfatório e pode fazer com que os pelos na região fiquem emaranhados, especialmente se as glândulas estiverem superativas. Esse emaranhamento pode representar problema em gatos de exposição, porque a aparência da pelagem da cauda fica afetada.

Glândula mamária

O conhecimento da anatomia microscópica da glândula mamária é importante para a compreensão da mastite em animais

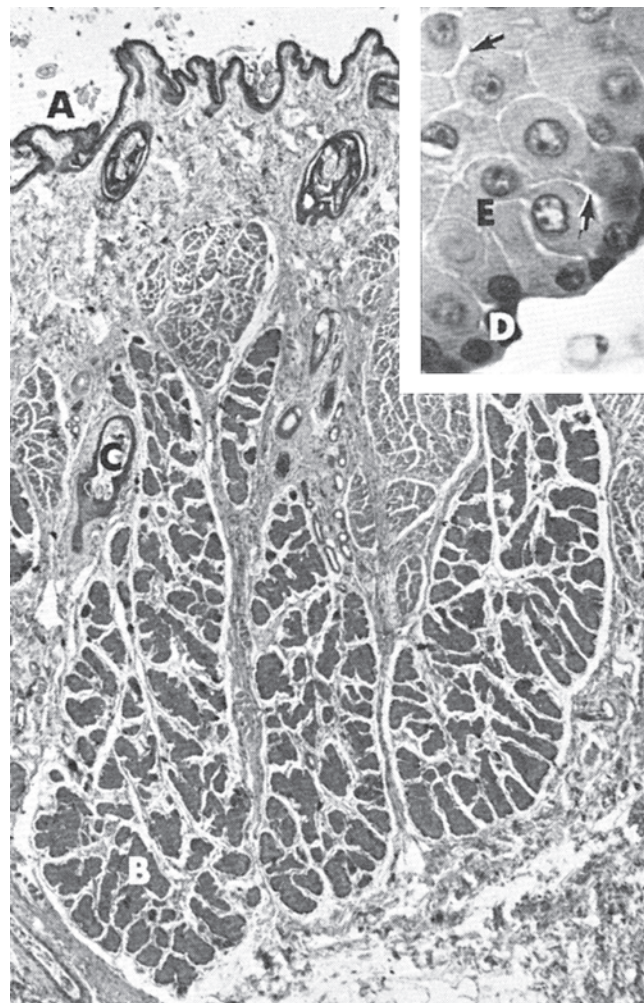


FIGURA 16.33 Glândulas circum-anaís (cão). Zona cutânea (A); glândula circum-anal hepatoide (B); duto (C). Hematoxilina e eosina ($\times 20$). Detalhe: células periféricas (D); glândulas não sebáceas (E); canálculos intercelulares (setas). Hematoxilina e eosina ($\times 480$).

de grande porte e dos tumores mamários em pequenos animais. Mastite é a inflamação dessa glândula e consiste em uma das doenças clínicas mais comuns e significativas, do ponto de vista econômico, na vaca. Em resposta à infecção bacteriana, mudanças inflamatórias ocorrem na glândula, com influxo de muitos neutrófilos provenientes do sangue.

A glândula mamária é uma glândula tubuloalveolar composta (Fig. 16.35). Grupos de unidades secretórias tubuloalveolares formam lóbulos separados por septos de tecido conjuntivo.

Alvéolos

Alvéolos secretórios da glândula mamária têm forma esférica a ovoide e com um grande lúmen (Figs. 16.35 e 16.36). A produção contínua de leite dilata o lúmen, e alvéolos adjacentes podem ser fundir parcialmente (Fig. 16.36). Logo depois da ordenha, enquanto o alvéolo inicia um novo ciclo secretório, o lúmen fica em parte colapsado e com perfil irregular.

Grupos de alvéolos formam lóbulos no interior da glândula. Nem todos os lóbulos estão na mesma fase secretória simulta-

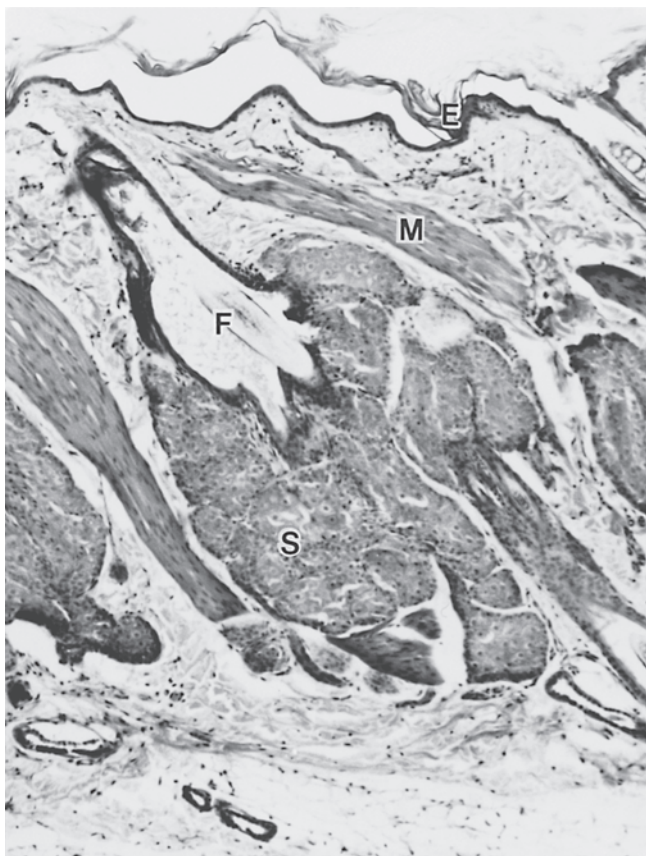


FIGURA 16.34 Glândula supracaudal, região da cauda (gato). Epiderme fina (E), glândulas sebáceas (S), dutos se abrindo nos folículos pilosos (F) e grandes feixes de músculo liso (M). Hematoxilina e eosina ($\times 80$).

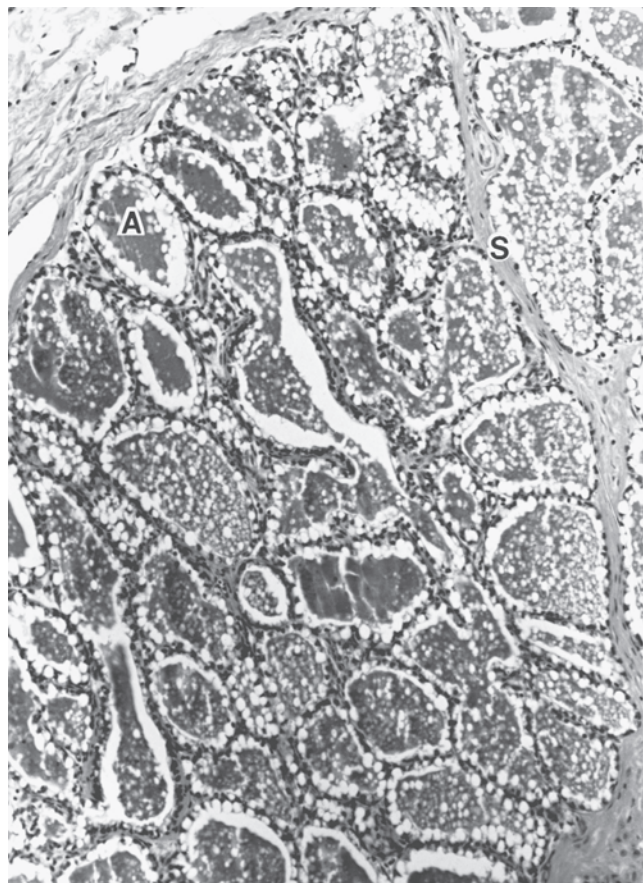


FIGURA 16.36 Glândula mamária lactente repleta de colostro (ovelha). Alvéolo (A); septo interlobular (S). Hematoxilina e eosina ($\times 120$).

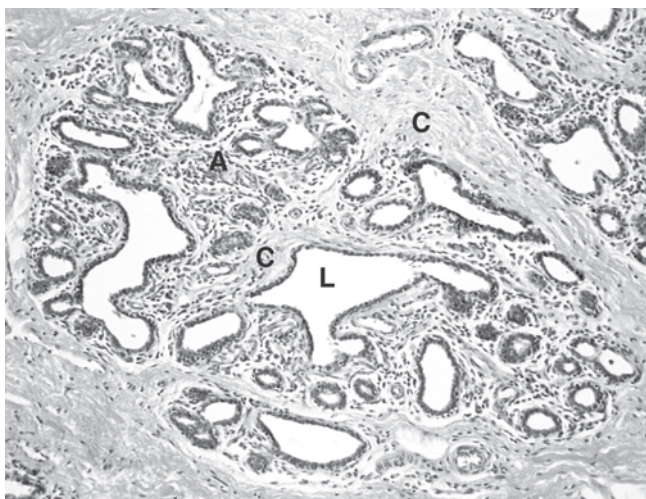


FIGURA 16.35 Glândula mamária não lactente (vaca). Lóbulos glandulares com alvéolos (A); grandes aberturas irregulares representando dutos intralobulares (L); e tecido conjuntivo frouxo (C). Hematoxilina e eosina ($\times 100$).

neamente. Alguns podem completar seu ciclo secretório e ser preenchidos com leite antes que outros lóbulos iniciem o processo. Portanto, a mesma secção histológica pode conter lóbulos em vários estágios de atividade. Em geral, todos os alvéolos secretórios no interior de um lóbulo se encontram aproximadamente na mesma fase secretória.

O epitélio dos alvéolos varia de forma significativa em altura durante os diversos estágios da atividade secretória. Durante a secreção ativa, a parte basal das células epiteliais colunares contém um retículo endoplasmático rugoso bem desenvolvido. Os núcleos esféricos estão localizados nas proximidades do centro da célula. Gotículas de lipídios em estreita associação com mitocôndrias e vesículas cheias de micelas ou de proteína láctea ocorrem por todo o ápice celular. Com a continuação do ciclo secretório, as gotículas de lipídios se movimentam na direção da superfície celular, que se salienta para o lúmen alveolar. As gotículas de lipídios são liberadas da célula e circundadas por quantidades variadas de citoplasma e do plasmalema. As vesículas repletas de proteína também se deslocam na direção da superfície celular, onde são liberadas por exocitose. Assim, o leite é produzido tanto por secreção apócrina como merócrina. No final do ciclo secretório, as células epiteliais estarão com uma forma cuboide baixa.

Células mioepiteliais, que circundam as células epiteliais alveolares, contraem-se em resposta à ocitocina liberada pela neu-

ro-hipófise. A contração força o leite das unidades secretórias para o sistema dutal. Esse fenômeno é denominado **saída do leite**.

Interstício

O tecido intersticial da glândula mamária proporciona importante sustentação estrutural para as unidades secretórias e contém vasos sanguíneos, vasos linfáticos e nervos. Cada unidade secretória está circundada por tecido conjuntivo frouxo com um extenso plexo de capilares sanguíneos e linfáticos. Plasmócitos e linfócitos são comuns, particularmente na parturição, ao ser secretado o colostro rico em imunoglobulina. O tecido conjuntivo interlobular é espesso e contém os dutos interlobulares e os vasos sanguíneos e linfáticos mais calibrosos.

Dutos

O sistema dutal começa com um **duto intralobular** (Fig. 16.35), que drena para um **duto interlobular**. Por sua vez, o duto interlobular drena para um **duto lactífero**, que é o principal duto excretório para o lobo. O epitélio do duto intralobular é cuboide simples. Células mioepiteliais fusiformes podem estar associadas a esses dutos. Os dutos interlobulares estão revestidos em sentido proximal por um epitélio cuboide simples e, mais em sentido distal, por duas camadas de células cuboides. Fibras longitudinais de músculo liso se associam com esses dutos ao se fundirem com outros dutos interlobulares, para formar os grandes dutos lactíferos. O epitélio cuboide de bicamada continua nesses dutos mais calibrosos, e o músculo liso se torna mais proeminente. Saculações se formam de variações no diâmetro do lúmen. As constrições entre essas saculações podem exibir uma prega anular que contém músculo liso. Vários dutos lactíferos se esvaziam em um **seio lactífero** (seio da glândula) na base da glândula mamária.

Teto

O **teto**, ou mamilo, contém a parte terminal do sistema dutal. O seio lactífero é contínuo com o **seio do teto** (cisterna do teto, cavidade do teto), que está revestido por epitélio cuboide estratificado. A lâmina própria do seio do teto pode conter pequenos aglomerados de tecido glandular mamário. Feixes musculares lisos, orientados paralelamente ao eixo longitudinal do teto, são proeminentes em algumas espécies e formam o limite entre a mucosa do teto e a derme circunjacente da pele. Numerosos vasos sanguíneos na derme formam um estrato vascular, que fica ingurgitado com sangue durante a ordenha ou no processo de sucção; assim, a pele suprajacente do teto fica esticada, resultando em uma superfície lisa. Depois da ordenha, quando o sangue drenou dos vasos do teto e o músculo liso longitudinal se contraiu, a superfície do teto retorna a seu aspecto enrugado típico.

Uma prega anular da mucosa se estende pela abertura entre o seio lactífero e o seio do teto. O tamanho dessa abertura exibe certa variação entre animais. Ocasionalmente, trabéculas de tecido conjuntivo podem se estender através da abertura, o que resulta na redução do fluxo de leite desde o seio lactífero até o seio do teto. Essas trabéculas são denominadas “aranhas”; com frequência devem ser seccionadas de modo cirúrgico pelo veterinário.

O seio do teto se esvazia em um ou mais **dutos papilares** (canal do teto, canal do filão) que conduzem até a superfície ex-

terna do teto. Em ruminantes, está presente um duto papilar solitário, enquanto vários dutos papilares se abrem separadamente na superfície do teto de outras espécies. Éguas apresentam 2 dutos papilares; porcas, 2 a 3; gatos, 4 a 7; e cães, 7 a 16. O duto papilar é revestido com epitélio escamoso estratificado. Feixes circularmente orientados de músculo liso na mucosa formam um esfíncter para fazer com que o leite fique no seio do teto acima do duto até que seja forçado a sair pela ordenha ou sucção.

Em vacas e porcas, a pele do teto se compõe de um epitélio escamoso estratificado queratinizado espesso e de uma derme sem folículos pilosos e glândulas sudoríparas ou sebáceas. Entretanto, em algumas espécies domésticas, como ovelhas e cabras, o teto pode conter pelos finos, glândulas sudoríparas e sebáceas.

Involução da glândula mamária

Após o período de lactação ou da súbita interrupção da sucção ou da ordenha, inicia-se a involução glandular. Os alvéolos são distendidos pelo leite acumulado, e não ocorre mais secreção até que tenha havido seu esvaziamento. Antigamente, acreditava-se que se o produto secretório não fosse removido durante alguns dias, as células epiteliais degenerariam e o leite residual no lúmen seria absorvido de forma gradual. Contudo, uma pesquisa realizada recentemente sugeriu menor ocorrência de perda de células epiteliais mamárias do que se acreditava no passado. De modo característico, a glândula mamária involuída possui mais tecido intersticial que elementos glandulares, e grupos isolados de túbulos ramificados com alguns pequenos alvéolos são tudo o que resta do parênquima (Fig. 16.35). Os alvéolos são revestidos por um epitélio cuboide baixo com células mioepiteliais subjacentes conspícuas. Os septos de tecido conjuntivo são mais espessos, e adipócitos podem ocorrer de maneira isolada ou em grupos. Há linfócitos e plasmócitos em quantidade significativa; e pequenos corpos de caseína que se coram de forma intensa (*corpora amylacea*) podem ser encontrados nos alvéolos, nos dutos ou no tecido intersticial.

ÓRGÃOS DIGITAIS E CHIFRE

O órgão digital consiste em epiderme queratinizada, derme subjacente e uma hipoderme de espessura variável. Queratina dura ou córnea forma a parte queratinizada dos cascos de cavalos, ruminantes e porcos e nas garras de carnívoros. A derme (cório) contém vasos sanguíneos e nervos. A hipoderme está ausente em algumas regiões do dedo (muralha do casco, sola, garra), mas na região que faz contato com o solo, ela fica modificada para formar o coxim digital localizado profundamente à derme. Os ossos e seus ligamentos e tendões associados formam a estrutura de sustentação do dedo.

Casco equino

A epiderme da pele do membro equino continua em sentido distal na forma de um **bordalete** (ou **rodete**), o **perióplo**, um anel de epiderme que produz tecido córneo tubular e intertubular macio e não pigmentado acima da borda coronariana do casco. Na direção da parte posterior do pé, o perióplo se alarga em uma ampla camada queratinizada ou **bulbo** (gluma ou talão do casco).

A partir do periópio, a epiderme sofre angulação interna para revestir o sulco coronariano. Por fim, lâminas epidérmicas se estendem verticalmente desde o sulco coronariano até a superfície do casco que faz contato com o solo.

Em geral, o termo cório é usado para designar a derme do casco. O cório perióptico é contínuo com o cório coronariano, fixando firmemente estruturas epidérmicas (periópio e epiderme coronariana) aos tecidos subjacentes. O cório laminar faz interdigitação com as lâminas epidérmicas e preenche o espaço entre as lâminas e a falange distal. O cório é composto de feixes de fibras de colágeno irregulares e de uma enorme rede de grandes artérias e veias sem válvulas. Esse leito vascular ajuda a atenuar as forças compressivas transmitidas desde o casco duro e inflexível até a falange.

A parte queratinizada do casco equino compõe-se de três partes principais. A muralha é aquela parte que é visível quando a pata está repousando no solo. A sola (*solea*) forma a maior parte da superfície ventral da pata; a ranilha (*cuneus ungulae*) é uma estrutura cuneiforme que se projeta para a sola.

Muralha

A muralha do casco é composta de três camadas (Fig. 16.37). De fora para dentro, são a camada externa (tectório), a camada média e a camada interna (lamelada). Cada uma delas é estruturalmente distinta e será descrita em separado nos parágrafos a seguir.

A camada externa é uma superfície delgada de tecido córneo tubular e intertubular, que é uma continuação da camada

córnea da epiderme perióptica. Essa camada reveste a face externa da muralha do casco.

A camada média consta de tecido córneo tubular e intertubular “duro”, consistindo na principal estrutura de sustentação da muralha (Fig. 16.38). Os túbulos córneos são bastonetes sólidos, com orientação paralela à superfície externa do casco, e suas células queratinizadas apresentam arranjo altamente ordenado. Os perfis de secção transversal dos túbulos podem ser circulares, ovais ou cuneiformes e possuem uma região central (medula) e células queratinizadas frouxas, similares às da medula de uma haste pilosa, e um córtex periférico de células queratinizadas mais compactas. O córtex do túbulo possui três zonas (Fig. 16.39). A zona interna contém células queratinizadas orientadas em torno da medula em espirais razoavelmente apertadas; as células da zona média formam espirais mais frouxas; e as células da zona externa formam outra camada de espirais apertadas. Esse arranjo espiralado, em forma de mola, das células do tecido córneo tubular ajuda a atenuar a compressão do casco quando essa parte colide com uma superfície dura. O tecido córneo intertubular preenche os espaços entre o tecido córneo tubular.

A camada média é produzida pelas camadas basal e espinal da epiderme que reveste o sulco coronariano. Essa epiderme reveste o cório coronariano, um leito de tecido conjuntivo vascularizado com papilas longas. As células germinativas que revestem as extremidades das papilas originam as células frouxas da medula do túbulo, enquanto aquelas nas laterais e na base das

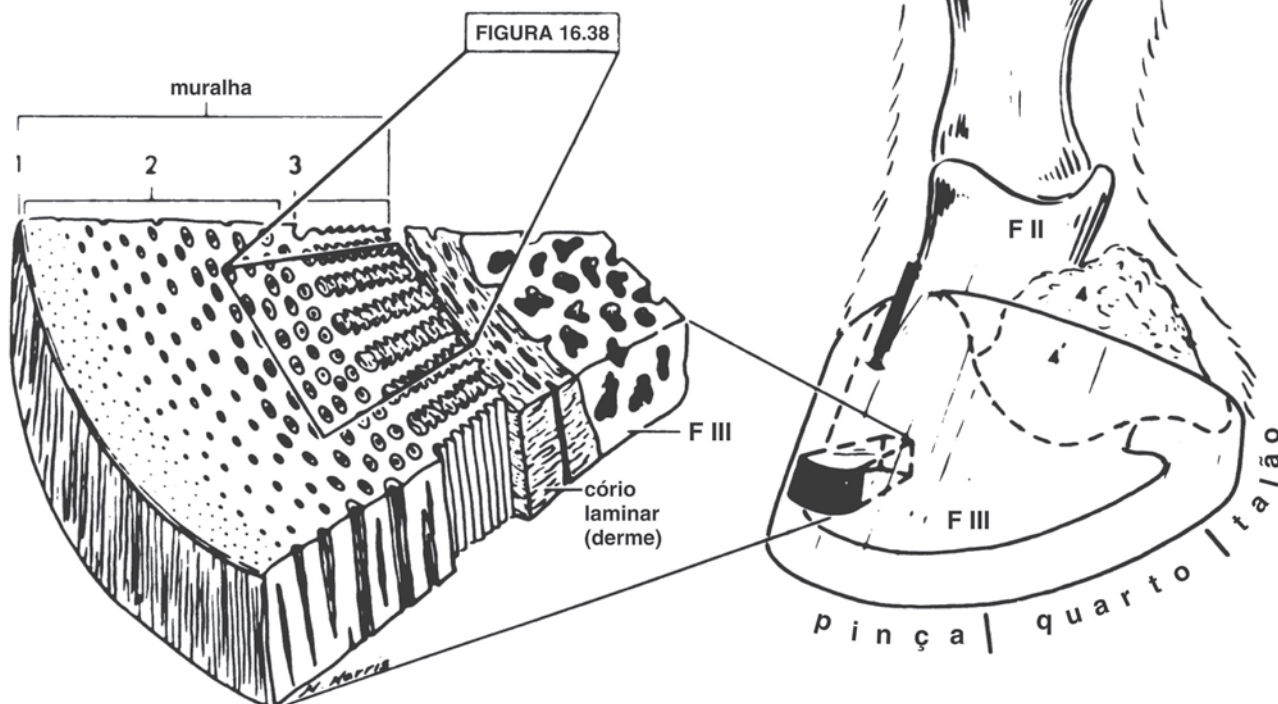


FIGURA 16.37 Pata equina (vista dorsolateral). A muralha do casco compõe-se de três camadas: camada externa (1), camada média (2) e camada interna (3). Falanges proximal (FI), média (FII), distal (FIII); cartilagem do casco (4) e (4'). (De Stump JE. *Anatomy of the normal equine foot, including microscopic features of the laminar region*. J Am Vet Med Assoc. 1967; 151:1588.)



FIGURA 16.38 Muralha do casco (cavalo) da área marcada na Figura 16.37. Camada interna (A); camada média (B); lâmina dérmica primária (C); lâmina epidérmica primária (D); lâminas dérmica e epidérmica secundárias (E); tecido córneo tubular (F); tecido córneo intertubular (G). A área no quadrado é a Figura 16.40. Hematoxilina e eosina ($\times 38$).

papilas proliferam a fim de formar as células queratinizadas do córtex. As células germinativas que revestem a parte interpapilar do cório coronariano dão origem ao tecido córneo intertubular. As camadas do tecido córneo intertubular consistem em queratina dura que ajuda a manter os túbulos unidos. A hipoderme, situada profundamente ao cório coronariano, é conhecida como coxim coronariano. Essa estrutura compõe-se de fibras de colágeno densas e numerosos vasos sanguíneos calibrosos.

A **camada interna** (lamelada) consta de cerca de 600 lâminas epidérmicas primárias queratinizadas que se estendem para o interior a partir da camada média, com a qual têm continuidade (Fig. 16.38). Com as 200 lâminas secundárias se projetam em ângulos agudos a partir de cada lâmina primária (Fig. 16.40). Essas lâminas fazem interdigitações com lâminas semelhantes às do cório lamelar e formam uma complexa associação dermoepidérmica que fixa firmemente o casco queratinizado ao tecido conjuntivo subjacente. As **lâminas epidérmicas primárias** fazem parte da camada córnea (queratina dura) produzida pela camada germinativa localizada entre as extremidades proximais das lâminas dérmicas na borda profunda do sulco coronariano. As células sofrem queratinização ao se mobilizarem em sentido inferior, na direção da super-

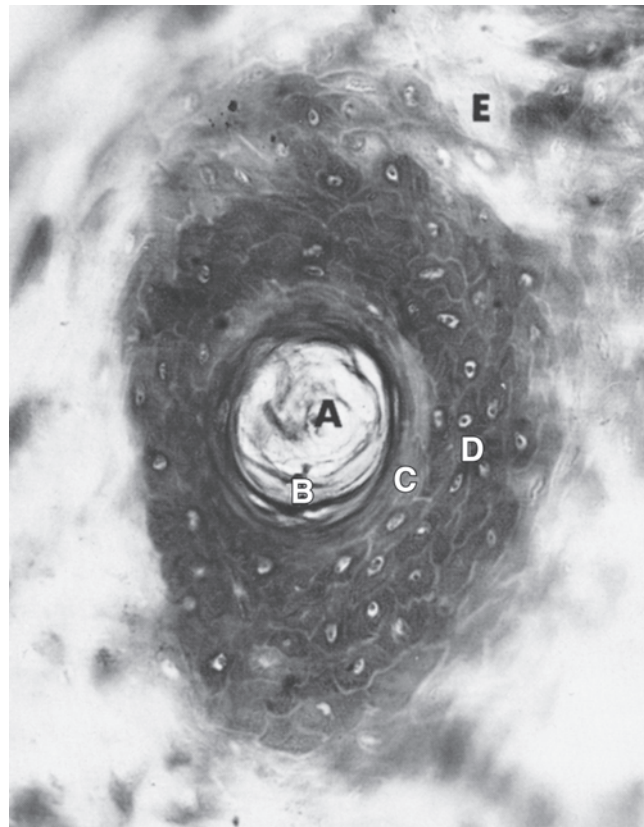


FIGURA 16.39 Camada média mostrando o arranjo celular do tecido córneo tubular, casco (cavalo). Medula (A); zona interna do córtex (B); zona média do córtex (C); zona externa do córtex (D); tecido córneo intertubular (E). Trícromo ($\times 250$).

fície do casco que faz contato com o solo (i. e., sola), acompanhando a camada média que se prolonga. As **lâminas epidérmicas secundárias** são celularizadas e compõem-se de camada germinativa. A camada basal de cada lâmina epidérmica secundária repousa no tecido conjuntivo de cada **lâmina dérmica secundária**, formando a interdigitação entre as duas lâminas. O núcleo central de cada lâmina epidérmica secundária é formado por uma camada espinhosa com uma a três camadas celulares em espessura, que se fixa nas laterais da lâmina epidérmica primária queratinizada (Fig. 16.40). As células germinativas das lâminas epidérmicas secundárias se multiplicam por toda a extensão das lâminas apenas em uma velocidade que acompanhe o crescimento no sentido inferior das lâminas primárias córneas. A muralha cresce em comprimento na velocidade de 6,4 mm por mês; devem transcorrer 9 a 12 meses para que o casco cresça, desde a borda coronariana até o solo, na região da pinça. O crescimento ocorre pelo deslizamento distal da camada média e das lâminas epidérmicas primárias sobre as lâminas epidérmicas secundárias fixas. A interdigitação entre as lâminas não pigmentadas da muralha com o tecido córneo tubular e intertubular pigmentado da sola é conhecida como **linha branca**.

O conhecimento da estrutura dos tecidos do casco é importante para que seja possível entender a fisiopatologia da laminite, a mais devastadora síndrome clínica do casco equino. Uma perturbação nas influências físicas e fisiológicas (irrigação sanguínea

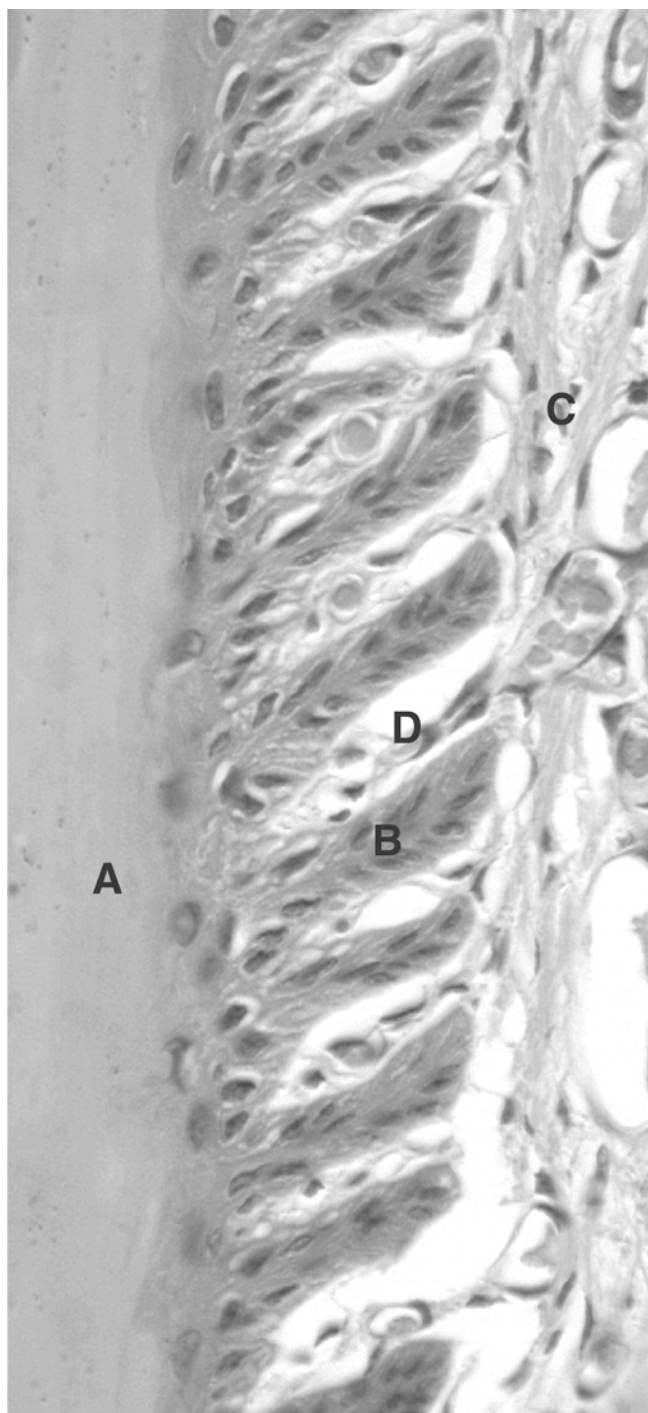


FIGURA 16.40 Lâminas secundárias, casco (cavalo). Observe a área marcada na Figura 16.38. Lâmina epidérmica primária da muralha (A); lâmina epidérmica secundária (B); lâmina dérmica primária (C); lâmina dérmica secundária (D). Hematoxilina e eosina ($\times 435$).

nutricional) em várias partes do casco ocasiona a inflamação das lâminas, resultando com frequência em separação entre o casco e o dedo e perda do cavalo.

Sola

A epiderme da **sola** produz tecido córneo tubular e intertubular. Suas camadas superficiais não estão firmemente presas e

podem descamar na forma de pequenos flocos. O cório (derme) da sola contém papilas longas, cujo revestimento epidérmico origina o tecido córneo tubular da sola. Além disso, o cório se funde com o periósteo da superfície ventral da falange distal.

Ranilha

A epiderme da **ranilha** produz tecido córneo tubular e intertubular que é mais macio do que o da muralha e o da sola. O cório (derme) da ranilha forma pequenas papilas curtas. O cório se funde com o **coxim digital**, que é uma massa cuneiforme de fibras elásticas e de colágeno entre massas de tecido adiposo que funciona como uma estrutura de absorção de choques. Glândulas sudoríparas merócrinas enoveladas e ramificadas ocorrem principalmente na parte suprajacente ao sulco central da ranilha.

Cascos de ruminantes e suínos

Os cascos de ruminantes e suínos são semelhantes aos cascos de cavalos, com algumas exceções. A camada interna e o cório laminar correspondente consistem apenas em lâminas primárias (Fig. 16.41). A sola é formada por uma orla estreita próxima ao ângulo de inflexão da muralha. Não há ranilha, mas um bulbo saliente de tecido córneo delgado e macio que é contínuo com a pele compõe grande parte da superfície ventral do casco.

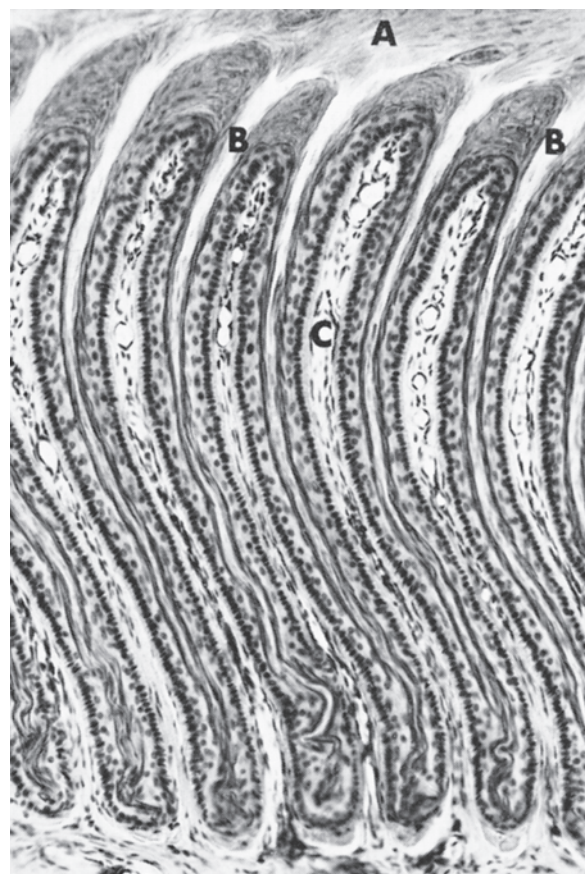


FIGURA 16.41 Camada interna, casco (ovino). Camada média (A); lâminas primárias (B); cório laminar com diversos capilares (C). Hematoxilina e eosina ($\times 120$).

Garras

As **garras**, ou unhas, de cães e gatos são estruturas especializadas contínuas com a epiderme e a derme da pele do pé. Elas consistem em escudos de queratina dura que revestem as falanges distais e possuem tanto uma muralha como uma sola (Fig. 16.42).

A **parede** ou **placa da garra** reveste o cório coronariano e o cório da parede. Essa estrutura é mais espessa na área da crista dorsal e sofre gradual adelgaçamento ao longo das laterais. Suas delgadas margens ventrais se estendem para além da junção da parede com a sola. A epiderme da crista dorsal forma algumas lâminas curtas que fazem interdigitação com lâminas dérmicas similares.

A epiderme da **sola** é espessa e produz uma forma mais macia de queratina que aquela da parede da garra. Estão presentes uma camada granulosa e uma camada lúcida.

A derme da garra compõe-se de tecido conjuntivo denso irregular que forma uma crista espessa sobre a superfície dorsal da falange distal. Essa estrutura é rica em vasos sanguíneos e propensa à hemorragia se a unha for aparada demasiadamente curta.

A **prega da garra** é uma prega de pele, parecida com o perióplo do casco, que reveste a placa da garra por curta distância em suas margens dorsal e lateral. À medida que a placa cresce, essa estrutura transporta consigo uma delgada camada de células

queratinizadas. Essa camada celular é produzida pela epiderme da superfície interna da prega da garra.

Coxins digitais

Os **coxins** (ou almofadas) **digitais** do cão e do gato são revestidos por uma epiderme glabra e espessa que contém todas as camadas celulares epidérmicas, inclusive uma camada lúcida. A superfície é lisa no gato (Fig. 16.43); no cão, fica áspera pelas papilas cônicas/arredondadas queratinizadas (Fig. 16.44). A derme é provida de papilas proeminentes que fazem interdigitação com as cristas epidérmicas; além disso, contém glândulas sudoríparas merócrinas enoveladas que se estendem até o coxim digital, a hipoderme. Massas subcutâneas e tecido adiposo estão separados e envoltos por fibras elásticas e de colágeno.

Castanha e ergot

A **castanha** e o **ergot** equinos apresentam epiderme espessa composta de tecido córneo tubular e intertubular com longas papilas dérmicas (Fig. 16.45). Músculos eretores do pelo, glândulas e pelos estão ausentes nessas duas estruturas.

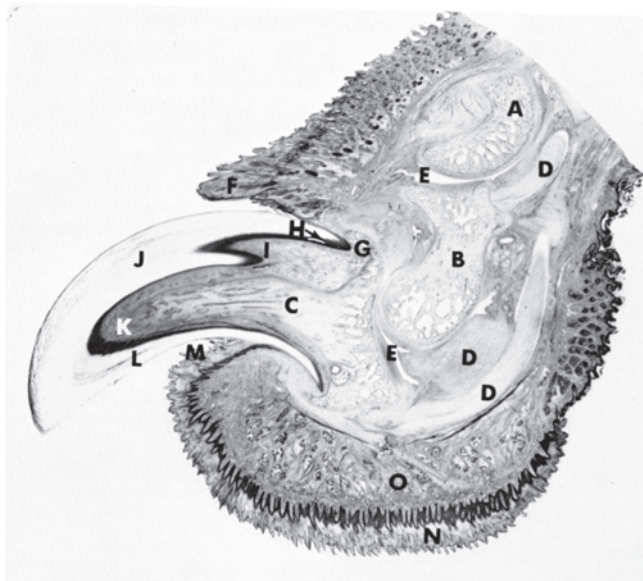


FIGURA 16.42 Garra (cão). Falange proximal (A); falange média (B); falange distal (C); tendões (D); cavidades articulares acompanhadas por cápsulas e cartilagens articulares (E); prega da pele suprajacente à garra (F); crista ungueal (G); camadas epidérmicas não queratinizadas da garra (H); crista dorsal (I); camada córnea da epiderme da garra (J); derme (K); sola (L); sulco limitante (M) entre a sola e o coxim digital (N); derme do coxim digital com grupos de glândulas sudoríparas merócrinas enoveladas e gordura (O). Hematoxilina e eosina ($\times 4$). (De Adam WS, Calhoun ML, Smith EM, et al. *Microscopic Anatomy of the Dog: A Photographic Atlas*. Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1970.)

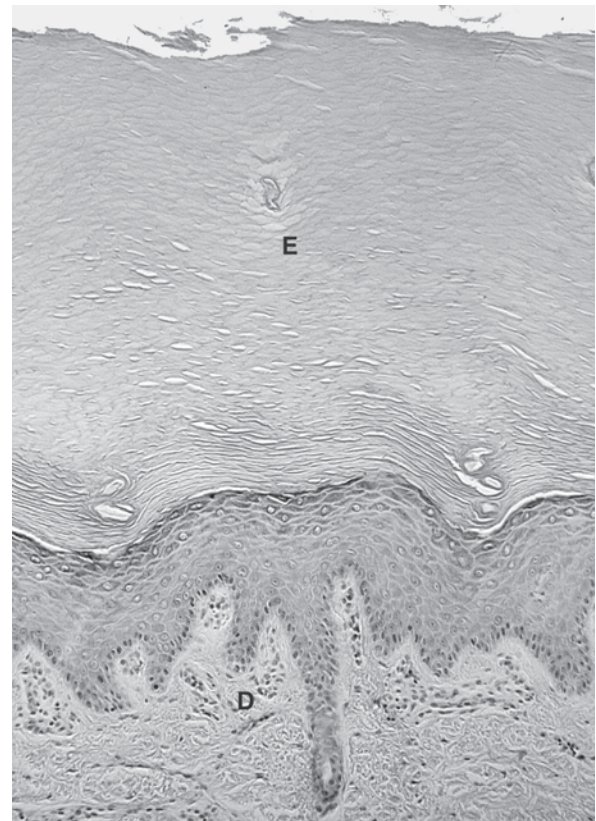


FIGURA 16.43 Coxim da pata (gato). A epiderme queratinizada (E) é lisa, e a derme (D) é papilada. Hematoxilina e eosina ($\times 130$).

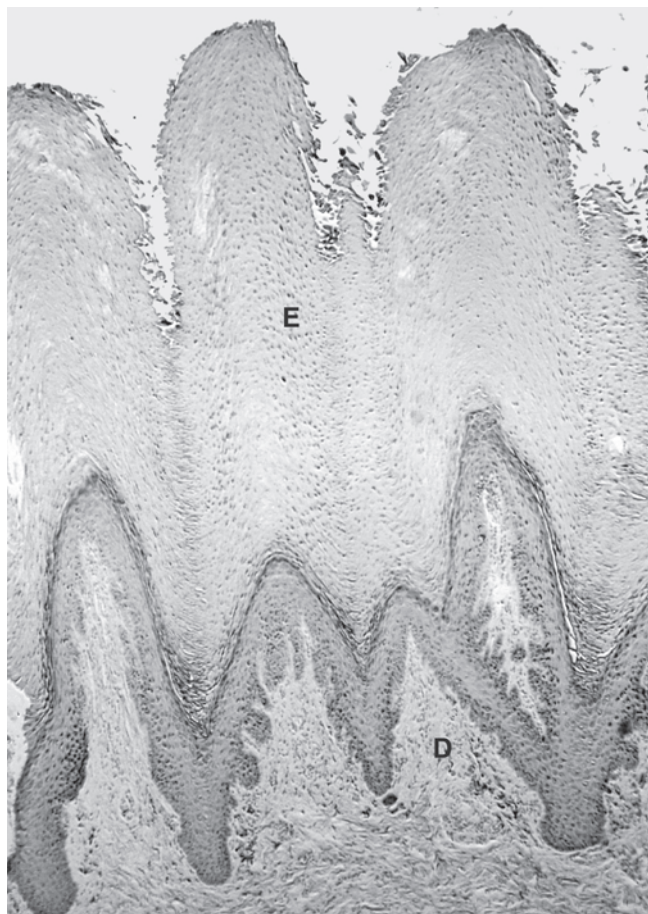


FIGURA 16.44 Coxim da pata (cão). A epiderme queratinizada (E) é irregular e a derme (D) é papilada. Hematoxilina e eosina (× 50).

Chifre

Na verdade, os **chifres** das espécies ruminantes são revestimentos dos processos cornuais do osso frontal do crânio. Os chifres consistem em uma epiderme queratinizada dura, uma derme e uma hipoderme.

A epiderme possui uma camada córnea espessa composta de tecido córneo tubular e intertubular duro. Uma camada delgada mais externa de queratina mole, a **epiquera**, forma a raiz do chifre e é semelhante à epiderme do periópelo. A epiquera descama em forma de escamas queratinizadas, de maneira parecida com o que ocorre com a camada externa do casco. A derme é papilada e, juntamente à hipoderme delgada, preenche o espaço entre a epiderme e o perióstio do osso.

TEGUMENTO DAS AVES

A **epiderme** das aves compõe-se de epitélio escamoso estratificado queratinizado que é semelhante, porém mais delgado que o de mamíferos (Fig. 16.46). A epiderme da pele coberta por penas consiste em apenas poucas camadas celulares (Fig. 16.47), enquanto a pele sem penas é muito mais espessa. A terminologia das camadas celulares epidérmicas das aves é diferente da nomenclatura uti-

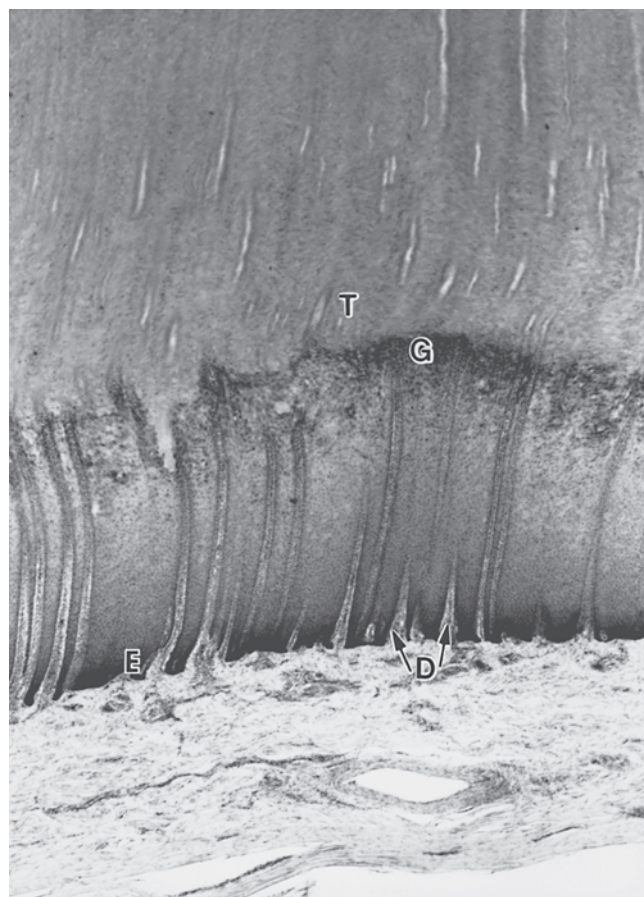


FIGURA 16.45 Castanha (cavalo). Crista epidérmica (E); camada granulosa (G); papilas dérmicas (D); túbulos córneos (T). Hematoxilina e eosina (× 25).

lizada em mamíferos. As camadas aviárias incluem um **stratum basale** (camada basal), um **stratum intermedium** (camada intermediária, na verdade um **stratum spinosum**), um **stratum transitivum** (camada de transição, na verdade um **stratum granulosum**, mas sem grânulos de ceratoialina) e um **stratum corneum** (camada córnea). A denominação **stratum germinativum** (camada germinativa) também é utilizada para representar todas as camadas celulares, exceto a camada córnea. O tegumento das aves às vezes é referido como sendo um órgão de lipogênese, por causa da enorme quantidade de lipídios encontrados nas células epidérmicas da maioria das espécies aviárias. A epiderme sintetiza triacilgliceróis, fosfolipídios, ésteres de ceras, ácidos graxos livres, monogliceróis e diacilgliceróis.

A pele das aves, ao contrário da pele dos mamíferos, é completamente aglandular, com exceção da **glândula uropígia** ou glândula do atavio (Figs. 16.48 e 16.49). Esta glândula é uma estrutura bilobada (Fig. 16.48) que situa-se dorsalmente na base da cauda e se abre através de uma papila da superfície da pele. Ela é considerada como análoga à glândula sebácea em mamíferos, porque produz uma substância graxa e oleosa liberada pelo modo de secreção holócrino e regulada por influências hormonais (Fig. 16.49). A combinação do sebo da glândula uropígia e do lipídio proveniente das células epidérmicas atua como agente antibacteriano, evita que a queratina das penas resseque e funciona como agente impermeabilizante.

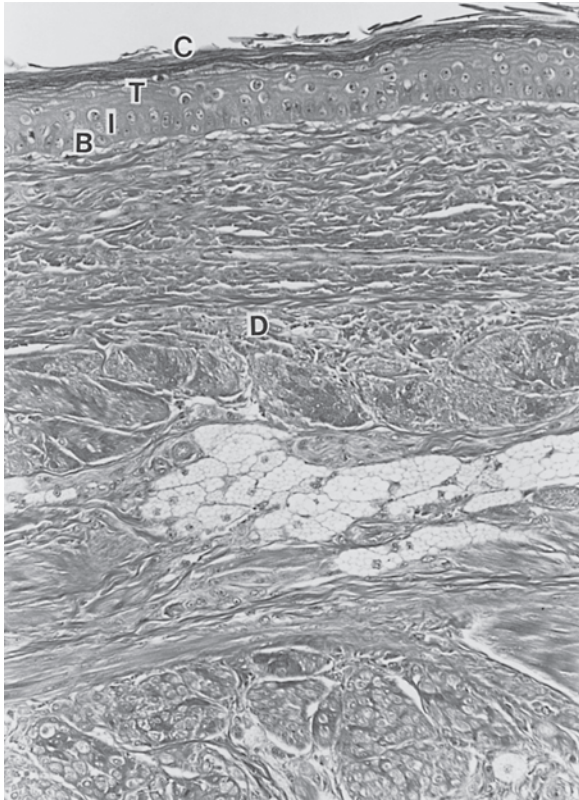


FIGURA 16.46 Pele de galinha sem penas. Observe as seguintes camadas celulares: basal (B), intermediária (I), de transição (T) e cómea (C). A derme (D) está subdividida em camadas. Hematoxilina e eosina (× 250).

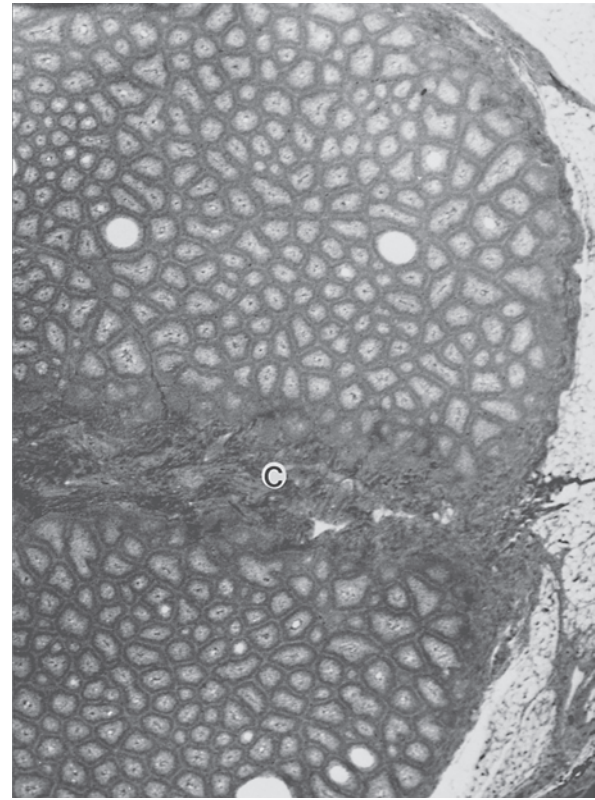


FIGURA 16.48 Glândula uropígia. Observe a estrutura bilobada separada por tecido conjuntivo (C). Hematoxilina e eosina (× 35).

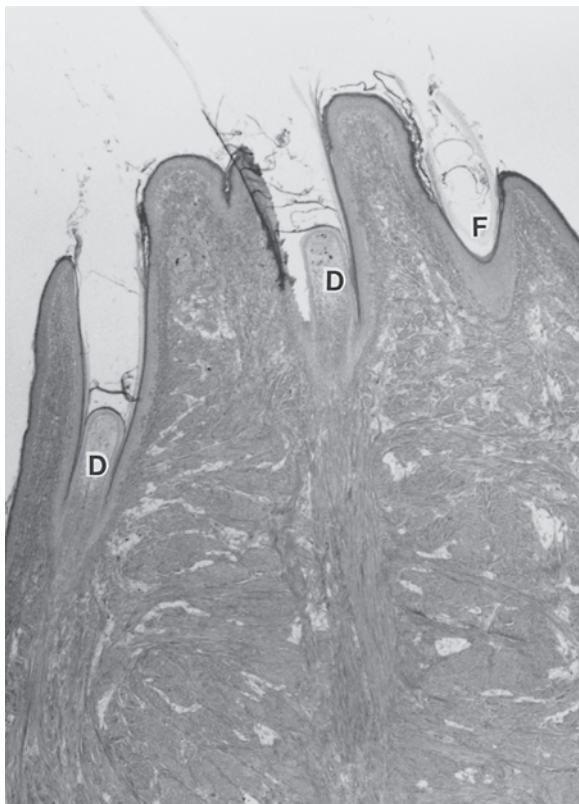


FIGURA 16.47 Pele de galinha com penas. Observe os dois folículos em desenvolvimento (D) e um folículo maduro (F). Hematoxilina e eosina (× 35).

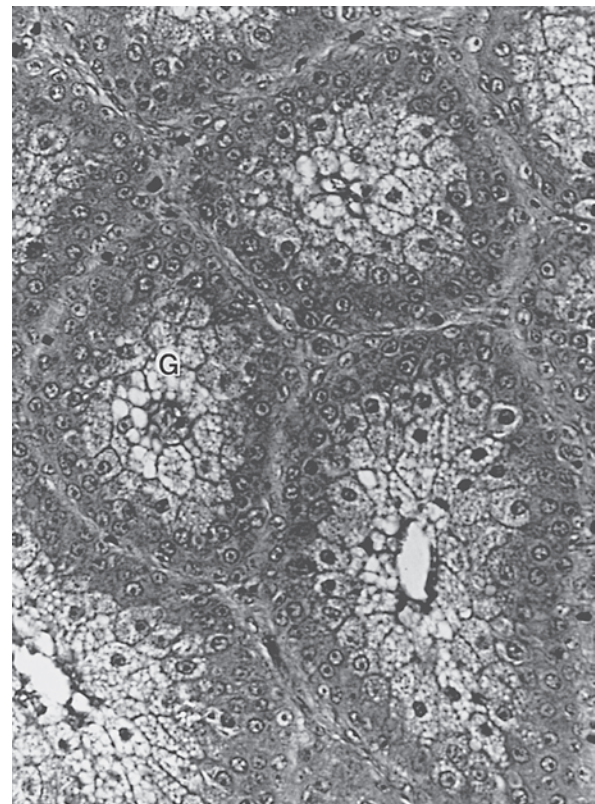


FIGURA 16.49 Maior ampliação da glândula uropígia na Figura 16.48. Observe as grandes glândulas sebáceas (G). Hematoxilina e eosina (× 350).

Em estrutura, as penas são semelhantes aos pelos, têm origem epidérmica e se desenvolvem no interior de um folículo (Fig. 16.47). A pena consiste principalmente em queratina e permanece no folículo até que seja arrancada ou ocorra muda; então, uma nova pena se desenvolve no seu lugar. Músculos interfoliculares são comuns em aves; acredita-se que desempenham papel significativo na orientação da carga de calor de irradiação mediante o ajuste do ângulo da pena.

A derme está subdividida em *stratum superficiale* (camada superficial); *stratum profundum* (camada profunda), que inclui o *stratum compactum* (camada densa) e o *stratum laxum* (tecido conjuntivo frouxo que contém gordura, grandes vasos, músculo liso e folículos); e *lamina elastica* (lâmina elástica da derme). Além disso, vários músculos lisos com tendões elásticos estão associados a cada folículo da pena, e músculos estriados cutâneos funcionam no movimento voluntário da pele em resposta a estímulos.

A pele plantar das aves não possui camadas celulares como a pele plantar de cães e gatos (Fig. 16.50). A pele dessa região também não apresenta uma verdadeira camada granulosa e exibe uma superfície lisa e espessa que consiste em cristas de queratina.

Crista, barbelas e lobos auriculares são compostos de uma dupla camada de pele com numerosos vasos sanguíneos na derme.

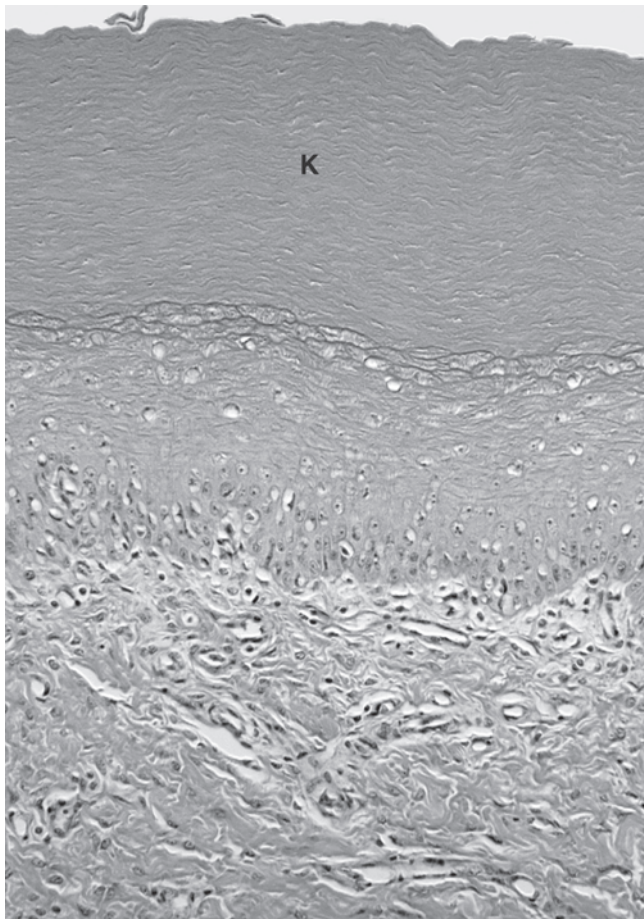


FIGURA 16.50 Pele plantar aviar. Observe que a região queratinizada espessada (K) é lisa. Hematoxilina e eosina ($\times 250$).

Durante o cruzamento, os vasos ficam congestionados, o que confere um aspecto vermelho-vivo tanto à crista como às barbelas.

LEITURAS SUGERIDAS

- Anderson RR. Mammary gland. In: Larson BL, ed. Lactation. Ames, IA: Iowa State University Press, 1985:3.
- Briggaman RA. Epidermal-dermal junction: structure, composition, function and disease relationships. In: Moshnell AN, ed. Progress in Dermatology, Part II. Evanston, IL: Dermatology Foundation, 1990:1.
- Budras KD, Hullinger RL, Sack WO. Light and electron microscopy of keratinization in the laminar epidermis of the equine hoof with reference to laminitis. *Am J Vet Res* 1989;50:1150.
- Elias PE. Epidermal lipids, barrier function, and desquamation. *J Invest Dermatol* 1983;80:44s.
- Hodges RD. The Histology of the Fowl. New York: Academic Press, 1974:1.
- Lavker RM, Sunt TT. Heterogeneity in basal keratinocytes: morphological and functional correlations. *Science* 1982;215:1239.
- Lucas AM, Stettenheim PR. Avian Anatomy. Integument. *Agricultural Handbook* 362, Part II. Washington, DC: U.S. Department of Agriculture, 1972.
- Marcarian HQ, Calhoun ML. The microscopic anatomy of the integument of the adult swine. *Am J Vet Res* 1966;27:765.
- Menton DN. A liquid film model of tetrakaidecahedral packing to account for the establishment of epidermal cell columns. *J Invest Dermatol* 1976;66:283.
- Monteiro-Riviere NA. Comparative anatomy, physiology, and biochemistry of mammalian skin. In: Hobson DW, ed. Dermal and Ocular Toxicology: Fundamentals and Methods. Boca Raton, FL: CRC Press, 1991;1:3.
- Monteiro-Riviere NA. Integument. In: Pond WG, Mersmann HJ, eds. Biology of the Pig. Ithaca, NY: Cornell University Press, 2001; 14:653.
- Monteiro-Riviere NA. Ultrastructural evaluation of the porcine integument. In: Tumbleson ME, ed. Swine in Biomedical Research. New York: Plenum Press, 1986;1:641.
- Monteiro-Riviere NA, Bristol DG, Manning TO, et al. Interspecies and interregional analysis of the comparative histologic thickness and laser Doppler blood flow measurements at five cutaneous sites in nine species. *J Invest Dermatol* 1990;95:582.
- Monteiro-Riviere NA, Inman AO. Indirect immunohistochemistry and immunoelectron microscopy distribution of eight epidermal-dermal junction epitopes in the pig and in isolated perfused skin treated with bis (2-chloroethyl) sulfide. *Toxicol Pathol* 1995;23:313.
- Monteiro-Riviere NA, Stromberg MW. Ultrastructure of the integument of the domestic pig (*Sus scrofa*) from one through fourteen weeks of age. *Anat Histol Embryol* 1985;14:97.
- Smith JL, Calhoun ML. The microscopic anatomy of the integument of the newborn swine. *Am J Vet Res* 1964;24:165.
- Stromberg MW, Hwang YC, Monteiro-Riviere NA. Interfollicular smooth muscle in the skin of the domesticated pig (*Sus scrofa*). *Anat Rec* 1981;201:455.
- Talukdar AH, Calhoun ML, Stinson AW. Sweat glands of the horse: a histologic study. *Am J Vet Res* 1970;31:2179.
- Webb AJ, Calhoun ML. The microscopic anatomy of the skin of mongrel dogs. *Am J Vet Res* 1954;15:274.
- Wolff-Schreiner EC. Ultrastructural cytochemistry of the epidermis. *Int J Dermatol* 1977;16:77.

Túnica fibrosa

Esclerótica

Córnea

Epitélio anterior

Membrana basal subepitelial

Substância própria (estroma)

Lâmina limitante posterior (membrana de Descemet)

Epitélio posterior (endotélio corneal)

Junção comeoscleral (limbo)

Túnica vascular

Coroide

Camada supracoróidea

Camada vascular

Tapete lúcido

Camada coriocapilar

Complexo basal

Corpo ciliar

Epitélio ciliar

Camada vascular

Músculo ciliar

Humor aquoso

Íris

Estroma iridal

Músculos iridais

Epitélio iridal

Ângulo iridocorneal

Ligamento pectinado

Malha trabecular

Drenagem venosa

Túnica neuroepitelial – retina

Meios refrativos

Cristalino e fibras zonulares

Corpo vítreo

Órgãos acessórios

Pálpebras

Terceira pálpebra e conjuntiva

Aparelho lacrimal

Variações entre espécies

O olho está localizado na órbita óssea, junto aos músculos extraoculares, ligamentos, tecido adiposo, vasos sanguíneos, nervos e glândulas. O aparelho lacrimal, as pálpebras e a terceira pálpebra proporcionam proteção ao olho. O globo consiste em três túnicas que envolvem câmaras que contêm meios refrativos.

As três túnicas do olho são (Fig. 17.1): (1) túnica **fibrosa** ou externa (*tunica fibrosa bulbi*) que, por sua vez, está subdividida (a) na esclerótica, a parte posterior do globo branca e de tecido resistente, e (b) a córnea, a parte transparente da túnica fibrosa, que se salienta ligeiramente no centro do polo anterior do olho; (2) na túnica **vascular** ou média (*tunica vasculosa bulbi*),

também conhecida como úvea, composta de (a) coroide, (b) corpo ciliar e (c) íris; e (3) na túnica **neuroepitelial** ou interna (*tunica interna bulbi*), com (a) uma parte óptica, a retina (*pars optica retinae*), que contém os receptores sensitivos, e (b) uma parte cega (*pars caeca retinae*), que é epitelial ao natural e reveste o corpo ciliar (*pars ciliaris retinae*) e a superfície posterior da íris (*pars iridica retinae*).

A **câmara anterior** (*camera anterior bulbi*) está localizada entre a córnea e a íris. A **câmara posterior** (*camera posterior bulbi*) está localizada entre a íris e o corpo vítreo e contém o cristalino. Tanto a câmara anterior como a posterior são repletas de humor

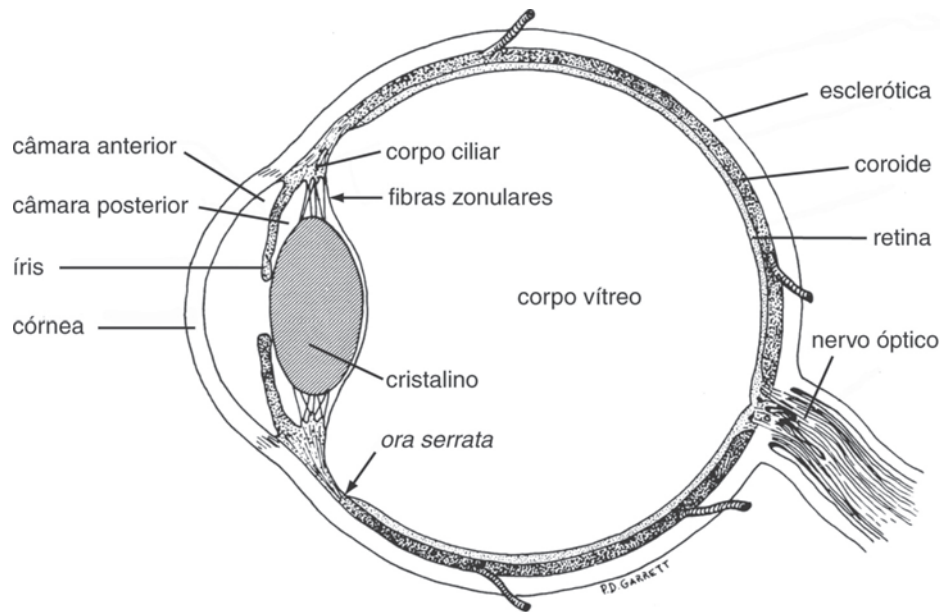


FIGURA 17.1 Ilustração esquemática de uma secção longitudinal do olho.

aquoso. A **câmara vítrea** (*camera vitrea bulbi*) do olho, localizada entre o cristalino e a retina, é preenchida por humor vítreo.

TÚNICA FIBROSA

Esclerótica

A **esclerótica** é uma camada de tecido conjuntivo denso irregular que protege o olho e mantém sua forma. Embora o tamanho do globo possa ser bastante variável em diferentes espécies, a forma é essencialmente esférica. Alguns ungulados, como o cavalo e os grandes ruminantes, possuem globos que demonstram ligeira compressão no eixo anteroposterior. A espessura da esclerótica varia em diferentes partes do olho e entre espécies. A esclerótica é mais delgada no equador do globo; e é mais espessa no limbo (junção da córnea e esclerótica) em cães e gatos e na região do nervo óptico em ungulados. Basicamente, essa camada de tecido conjuntivo contém fibras de colágeno, mas fibras elásticas, fibrócitos e melanócitos (anteriormente) estão entrelaçados entre as fibras de colágeno. Essas fibras são arranjadas nas direções meridional, oblíqua e radial em um padrão irregular. Na camada da esclerótica adjacente à coróide, há predomínio de fibras elásticas e fibroblastos e melanócitos são mais numerosos; essa camada é conhecida como **lâmina fosca da esclera** (*lamina fusca sclerae*).

As fâscias orbitais, localizadas fora da esclerótica, consistem em periórbita (conectada à bainha externa ou dutal do nervo óptico), bainha bulbar (cápsula de Tenon) e bainhas fasciais dos músculos extraoculares. Os tendões desses músculos ficam firmemente fixados à esclerótica através do entrelaçamento de fibras tendíneas e esclerais. O nervo óptico deixa o olho através de numerosas perfurações em uma área da esclerótica que se assemelha a uma peneira, conhecida como **área cribrosa**.

Córnea

A **córnea**, estrutura transparente, é uma lente convexo-côncava, ligeiramente mais espessa na periferia do que no centro, e com um raio de curvatura menor no sentido central do que no periférico. Considerando que a córnea também possui um raio de curvatura menor do que o da esclerótica, sua estrutura é mais curva do que a dessa camada. O diâmetro horizontal da córnea é maior do que o diâmetro vertical, resultando em uma forma levemente elíptica.

A córnea é composta de cinco camadas: (a) epitélio anterior, (b) membrana basal subepitelial, (c) substância própria ou estroma, (d) lâmina limitante posterior (membrana de Descemet) e (e) epitélio posterior (endotélio corneal).

Epitélio anterior

O **epitélio anterior** (corneal) é um epitélio escamoso estratificado não queratinizado entre 4 e 12 camadas de espessura (Fig. 17.2).

Em cão, gato e pássaros o epitélio corneal consta de uma camada simples de células basais, duas a três camadas de células poliédricas (alares) e duas a três camadas de células escamosas não queratinizadas. Animais de grande porte apresentam mais camadas de células poliédricas e escamosas. As células epiteliais estão densamente compactadas, exibem intensa interdigitação e aderem por meio de vários desmossomos. As numerosas microvilosidades na superfície das células superficiais funcionam restando a película lacrimal da superfície corneal. Há numerosas terminações nervosas livres entre as células epiteliais.

A capacidade de regeneração do epitélio corneal lesionado é pronunciada; divisões mitóticas, junto aos movimentos celulares, garantem um retorno rápido do epitélio lesionado à estrutura normal. Há necessidade de um epitélio intacto para a manutenção da transparência corneal.

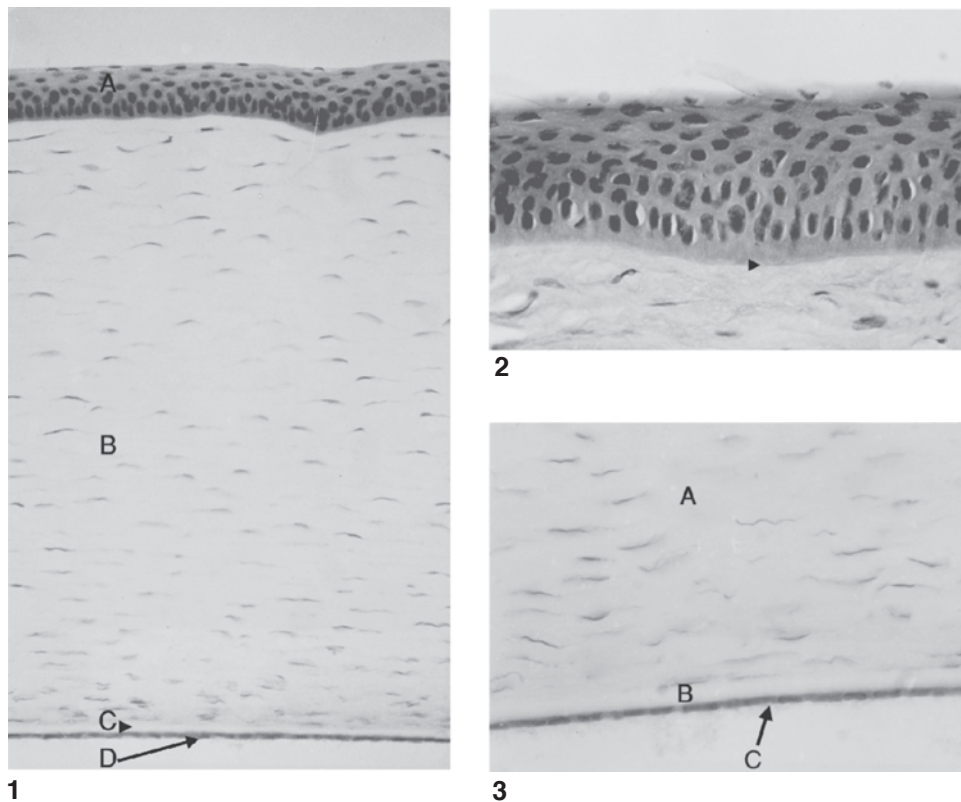


FIGURA 17.2 Córnea (cão). **1.** Epitélio corneal (A); substância própria (B); lâmina limitante posterior (C); epitélio posterior (D). Hematoxilina e eosina ($\times 250$). **2.** O epitélio escamoso estratificado não queratinizado da córnea é separado da substância própria por uma membrana basal bastante espessa (ponta de seta). Hematoxilina e eosina ($\times 500$). **3.** Substância própria com fibrócitos e fibras de colágeno (A), lâmina limitante posterior (B) e epitélio posterior (C). Hematoxilina e eosina ($\times 500$).

Membrana basal subepitelial

A membrana basal subepitelial consiste em uma lâmina basal e uma camada de fibras reticulares. A camada de células basais do epitélio está firmemente fixada à lâmina basal por numerosos hemidesmossomos, fibrilas de colágeno e laminina (uma glicoproteína). Frequentemente, essa camada pode ser diferenciada com o microscópio óptico (Fig. 17.2). Não se deve confundir essa estrutura com a **lâmina limitante posterior** (membrana de Bowman), uma camada mais externa modificada da substância própria existente em primatas e aves.

Substância própria (estroma)

A substância própria corneal, ou estroma, constitui-se em quantidades variáveis (aproximadamente 100 no gato) de camadas ou lamelas e compõe 90% da espessura da córnea (Fig. 17.2). No interior de uma camada, as fibras de colágeno estão com uma orientação sempre paralela à superfície corneal, atravessando todo o diâmetro da córnea; em camadas sucessivas, as fibras se entrecruzam em ângulos retos. Lamelas adjacentes são mantidas juntas e de maneira firme por fibras que se desviam de seu curso paralelo. Podem ser observadas fibras elásticas ocasionais na periferia da córnea. Um arranjo preciso (periodicidade de 620 a 640 angstroms) das lamelas no estroma corneal permite que 99% da luz penetrem na córnea até o interior do globo sem que ocorra dispersão (i. e., espalhamento). Esse fato explica a transparência da córnea.

O tipo celular predominante da substância própria da córnea é o fibrócito (queratócito), localizado principalmente entre as camadas de colágeno, e não em seu interior. Essas células são alongadas e ramificadas e possuem pouco citoplasma (Fig. 17.2). Se a córnea estiver lesionada, os fibrócitos podem se transformar em fibroblastos, formando tecido cicatricial.

Existem pelo menos cinco tipos diferentes de colágeno no estroma, com o tipo I sendo o mais comum. A substância fundamental amorfa se cora metacromaticamente, por causa da presença de glicosaminoglicanos sulfatados (sulfato de condroitina, sulfato de queratano). A substância fundamental desempenha papel essencial na transparência da córnea, por manter um grau ideal de hidratação; um conteúdo excessivo de água provoca opacificação da córnea.

Lâmina limitante posterior (membrana de Descemet)

Com o microscópio óptico, a lâmina limitante posterior (membrana de Descemet) surge como uma camada amorfa espessa e altamente refrátil, que origina uma reação positiva com o ácido periódico de Schiff (PAS) (Fig. 17.2). No nível estrutural fino, a lâmina é composta de três regiões: uma zona sem bandas anteriores, uma zona com bandas posteriores e uma zona sem bandas posteriores. A zona sem bandas anteriores possui colágeno dos tipos V e VI, a zona com bandas anteriores apresenta colágeno dos tipos IV e VIII, e a zona sem bandas posteriores possui colágeno dos

tipos III e IV. A lâmina limitante posterior é produzida de forma contínua durante a vida toda pelas células epiteliais posteriores, resultando em uma membrana mais espessa em animais idosos.

Epitélio posterior (endotélio corneal)

Uma camada simples de células hexagonais planas reveste a superfície posterior da córnea como o **epitélio posterior** e frequentemente é conhecida como endotélio corneal (Fig. 17.2). As células fazem intensa interdigitação e contêm numerosas mitocôndrias e vesículas pinocitóticas. O epitélio atua na manutenção da transparência da córnea. Tanto as células epiteliais anteriores como posteriores mobilizam de forma ativa a água para fora do estroma por meio de bombas de $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase (adenosina trifosfatase) e de anidrase carbônica. Defeitos no epitélio podem causar edema e opacificação da córnea. A capacidade regenerativa do epitélio é limitada e varia de acordo com a espécie e a idade. Em geral, aceita-se que a mitose ativa ocorra apenas em animais imaturos.

Junção corneoescleral (limbo)

Na **junção corneoescleral** ou limbo, a esclerótica se sobrepõe à córnea. O epitélio corneal muda gradualmente para um epitélio conjuntival, que repousa sobre uma lâmina própria de tecido conjuntivo frouxo. As fibras de colágeno da substância própria, caracteristicamente dispostas em camada, assumem um

arranjo mais irregular, associam-se a fibras elásticas e são contínuas com os feixes equatoriais da esclerótica. A lâmina limitante posterior do epitélio posterior termina no limbo, nas proximidades do ápice da rede trabecular.

Os únicos vasos sanguíneos que irrigam a córnea estão localizados no nível do limbo; a córnea normal está completamente isenta de vasos sanguíneos. Nervos corneais se originam em um plexo marginal denso de fibras nervosas no mesmo nível que os vasos sanguíneos ou a partir do plexo ciliar da túnica vascular.

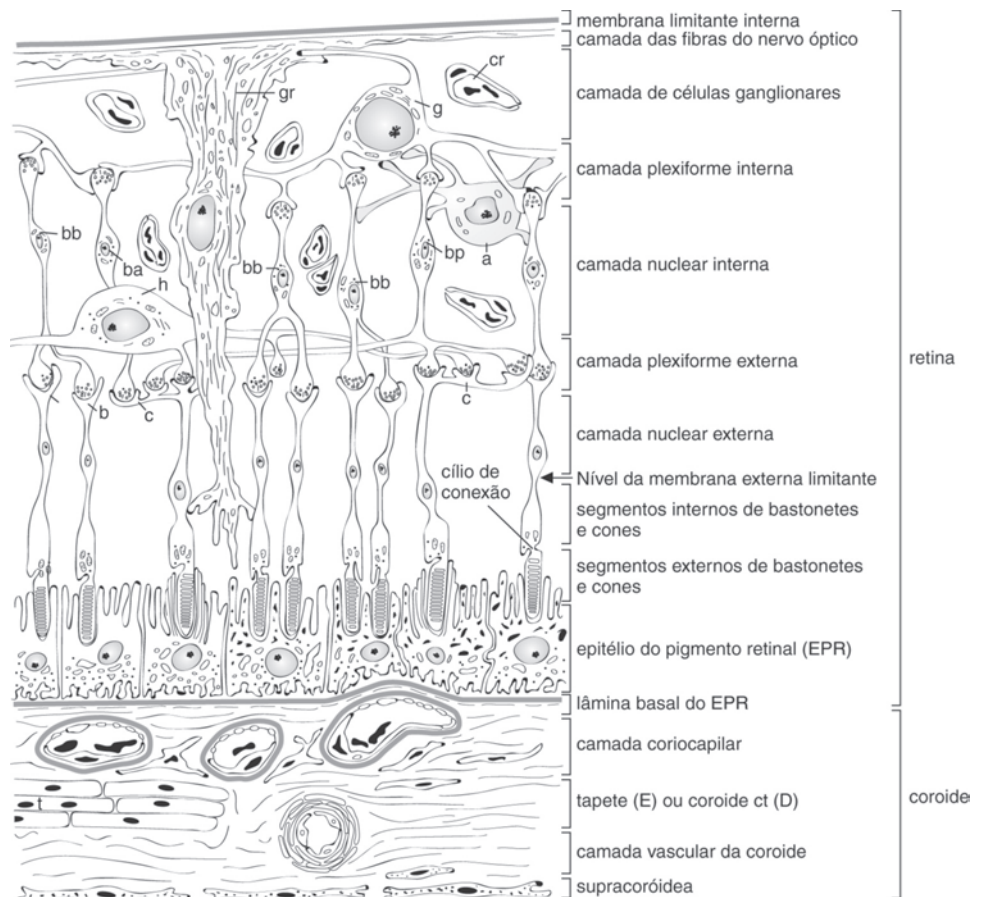
TÚNICA VASCULAR

A **túnica vascular**, ou úvea, compreende três partes: coróide, corpo ciliar e componentes mesenquimais da íris.

Coroide

A **coroide** é uma camada espessa e altamente vascularizada que tem continuidade no sentido anterior ao estroma do corpo ciliar e estende-se no sentido posterior em torno do globo (Figs. 17.3 e 17.4). A superfície externa da coroide se conecta com a esclerótica; a superfície interna é adjacente e está intimamente fixada ao epitélio pigmentado da retina. A coroide se subdivide em cinco camadas.

FIGURA 17.3 Ilustração esquemática da organização da retina e da coroide. As esférulas dos bastonetes (b) têm contato sináptico com as células bipolares dos bastonetes (bb), que fazem sinapses com células ganglionares. Os pedículos dos cones (c) fazem contato sináptico com células bipolares anãs (ba), que entram em contato com um cone isolado, e células bipolares planas (bp), cujos dendritos contatam vários cones e cujo axônio então faz sinapses com células amácrinas (a) e ganglionares (g). Processos celulares horizontais (h) fazem contato com esférulas dos bastonetes e pedículos dos cones. Células amácrinas (a) fazem contato com os axônios das células bipolares e dendritos e com o pericário das células ganglionares. Células gliais radiais (de Müller) (gr) proporcionam sustentação à retina; seus processos citoplasmáticos se estendem entre e em torno das demais células, e seus processos podálicos participam na formação da membrana limitante interna. Capilares retiniais (cr) estão localizados nas camadas nuclear interna, das células ganglionares e das fibras nervosas. Um tapete lúcido celular (t) está representado na metade esquerda da ilustração esquemática.



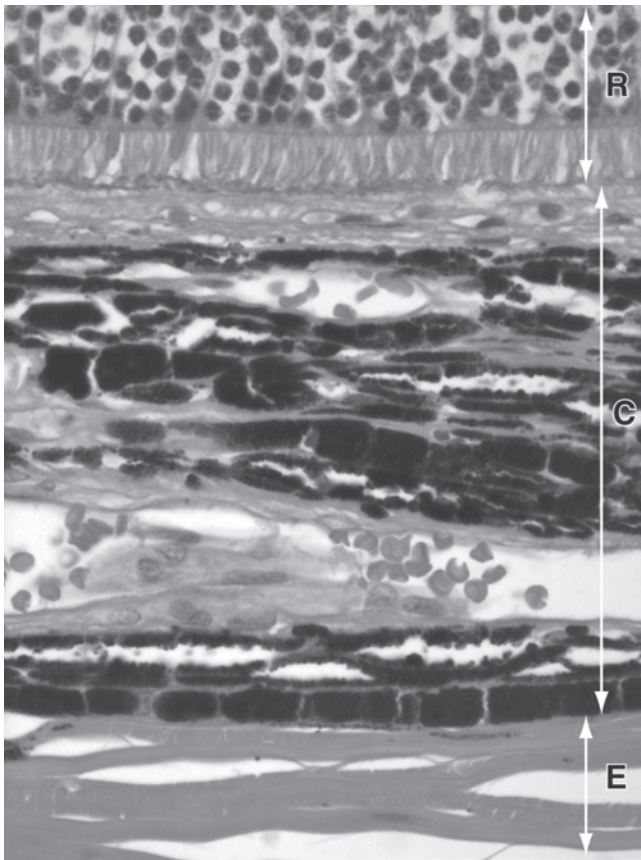


FIGURA 17.4 A camada da coróide (C) está localizada entre a retina (R) e a esclerótica (E). Ela é altamente vascularizada e apresenta muitas células pigmentadas.

Camada supracoróidea

A **camada supracoróidea** é a camada mais externa (Fig. 17.3) da coróide e compõe a transição entre a esclerótica e a coróide. Consiste em feixes de fibras de colágeno e algumas fibras elásticas, fibrócitos e numerosos melanócitos.

Camada vascular

Numerosas artérias e veias calibrosas, separadas por um estroma semelhante àquele da camada supracoróidea, compõem a **camada vascular** (Fig. 17.3). Esses vasos proporcionam uma fonte importante de oxigênio e de nutrientes para a retina.

Tapete lúcido

Uma camada de vasos médios e de tecido conjuntivo situa-se no interior da camada vascular. A parte dorsal dessa camada contém o **tapete lúcido**, o qual funciona como uma superfície que reflete a luz e supostamente aumenta a fotopercepção sob condições de baixa iluminação. Em herbívoros, o tapete é fibroso (**tapete fibroso**) e composto de fibras de colágeno entremeadas e de alguns fibrócitos. Em carnívoros, o tapete consiste em um número variável de camadas de células poligonais planas (**tapete celular**) que têm aspecto de tijolos na secção transversal (Figs. 17.3 e 17.5; ver também Fig. 17.9). A espessura do tapete é variável, constituída de diversas camadas no seu centro (até 15 ca-

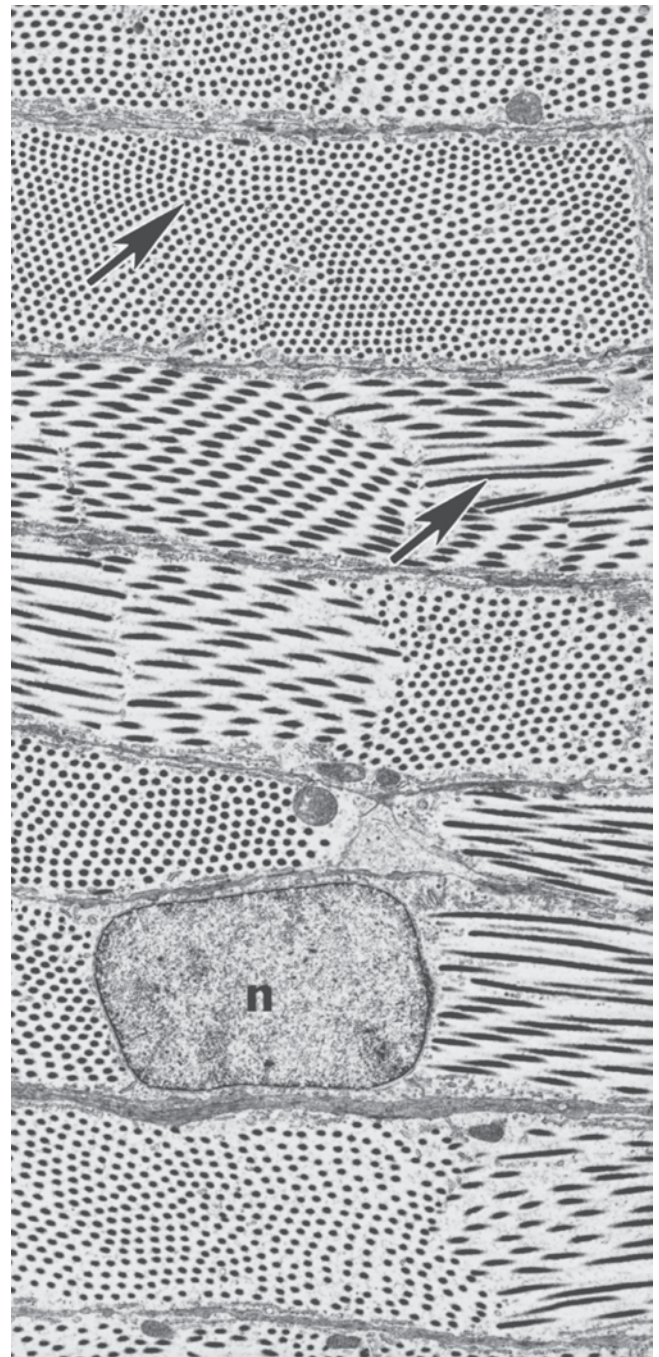


FIGURA 17.5 Micrografia eletrônica do tapete lúcido felino ilustrando o arranjo "em tijolo" de células e feixes de bastonetes paralelos (setas) orientados em direções variadas com seus eixos longitudinais perpendiculares ao ângulo da luz incidente e um núcleo de célula tapetal (n) ($\times 3.780$). (Cortesia de E. J. King.)

madar celulares de espessura em cães e 35 em gatos) e apresenta adelgaçamento até uma camada monocelular em sua periferia. As células tapetais estão compactadas com feixes de pequenos bastonetes paralelos, todos orientados com seus eixos longitudinais longos paralelos à superfície da retina. Em gatos, os bastonetes nas células tapetais internas podem ser melanossomos modificados, que estão presentes junto aos melanossomos típicos nas cé-

lulas tapetais externas nas proximidades da esclerótica. O zinco está associado com os bastonetes em cães e a riboflavina com os bastonetes em gatos. A difração da luz como resultado da orientação espacial dos bastonetes (ou das fibrilas de colágeno em herbívoros) é provavelmente responsável pela produção da fotorreflexão do tapete. Em suínos e camelídeos não existe tapete.

Camada coriocalilar

A **camada coriocalilar** (*lamina choroidocapillaris*) é uma rede densa de capilares imediatamente adjacentes ao epitélio pigmentado da retina (Fig. 17.3). Com frequência, capilares longos promovem indentação profunda nas células epiteliais pigmentadas. O endotélio é fenestrado, e núcleos endoteliais e perícitos estão localizados mais para o lado coroidal apenas dos capilares. As lâminas basais do capilar e o epitélio pigmentado estão fundidos. Os capilares fornecem nutrientes ao epitélio pigmentado e aos fotorreceptores (bastonetes e cones).

Complexo basal

O **complexo basal** (*complexus basalis*) é também conhecido como membrana de Bruch. O complexo funciona como barreira entre o sangue e os vasos coriocalilares e o epitélio pigmentado retinal. Há variação entre espécies de animais domésticos com relação ao grau de desenvolvimento e espessura do complexo basal. Em espécies desprovidas de tapete, o complexo basal exibe cinco camadas: a lâmina basal do epitélio pigmentado da retina, duas camadas de colágeno com uma faixa interveniente de fibras elásticas e a lâmina basal do endotélio coriocalilar. Em espécies com tapete, o complexo apresenta três camadas: as duas lâminas basais separadas por uma camada de colágeno.

Corpo ciliar

O **corpo ciliar** é a continuação anterior direta da coroide (Fig. 17.1). Essa estrutura tem início na *ora serrata*, uma margem denteada nitidamente delineada que assinala a transição entre a parte óptica (*pars optica retinae*) e a parte cega (*pars caeca retinae*) da retina. Em sentido anterior, o corpo ciliar é contínuo com a íris e participa na formação da malha trabecular do ângulo iridocorneal. Todas as camadas da coroide se estendem pelo corpo ciliar, exceto o tapete lúcido e a camada coriocalilar.

Anteriormente, o corpo ciliar projeta **processos ciliares** para a câmara posterior (Fig. 17.1). De modo coletivo, os processos ciliares formam uma região do corpo ciliar conhecida como *pars plicata* (parte pregueada, *corona ciliaris*). O processo aumenta de maneira demasiada a área de superfície para a produção de humor aquoso e também funciona como a origem para as fibras zonulares, que se fixam ao cristalino. A parte posterior do corpo ciliar é plana e lisa e é denominada *pars plana* (parte plana, *orbiculus ciliaris*). Do ponto de vista histológico, o corpo ciliar consiste em epitélio ciliar, uma camada vascular e o músculo ciliar.

Epitélio ciliar

O corpo ciliar é revestido por duas camadas de células epiteliais cuboides de origem neuroepitelial. As células das camadas epiteliais são unidas ápice a ápice por junções celulares, com as lâminas basais voltadas na direção das partes externas das camadas epiteliais fundidas.

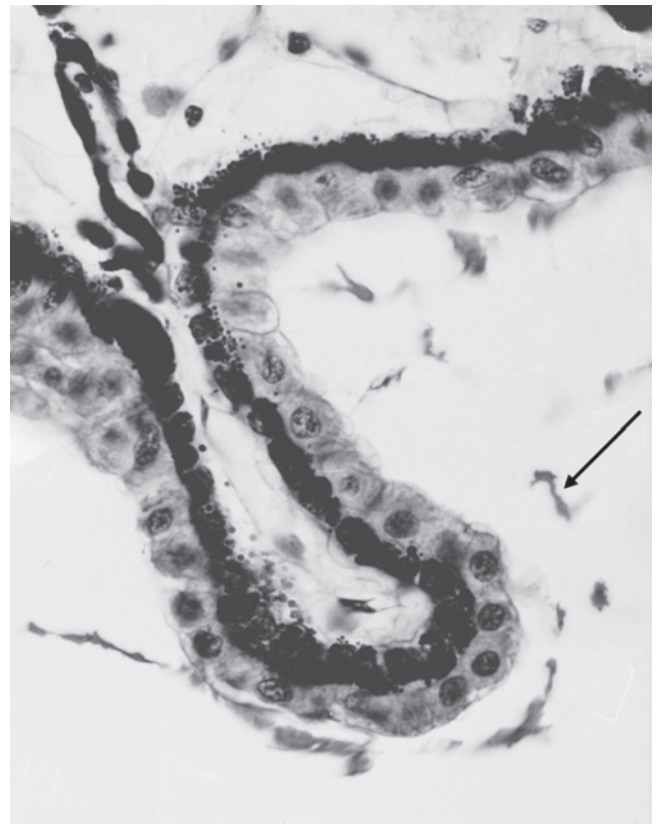


FIGURA 17.6 Este processo ciliar canino é revestido por células epiteliais pigmentadas e não pigmentadas. Remanescentes de fibras zonulares (seta) estão presentes na câmara posterior. Tríplice cor de Masson (× 600).

A **camada epitelial pigmentada** externa é contínua com o epitélio pigmentado da parte óptica da retina. Essa camada consiste em um epitélio cuboide simples intensamente pigmentado (Fig. 17.6) sobre uma lâmina basal próxima ao estroma. Essas células exibem profundas invaginações basais da membrana plasmática.

A **camada epitelial não pigmentada** interna é formada por células cuboides ou colunares (Fig. 17.6) com uma lâmina basal que a separa da câmara posterior. O epitélio não pigmentado tem continuidade com as camadas neurosensitivas da retina e com o epitélio pigmentado da íris. As células possuem numerosas invaginações plasmalêmicas profundas e mitocôndrias associadas. É possível observar um amplo retículo endoplasmático rugoso (REr) e complexos de Golgi nos ápices celulares. As superfícies laterais das células endoteliais são unidas por junções estreitas, resultando em uma barreira hematoaquosa. As camadas epiteliais pigmentada e não pigmentada do corpo ciliar formam a *pars ciliaris retinae*, a parte ciliar da retina. Esta e a parte iridal da retina (*pars iridica retinae*) formam a parte cega da retina (*pars caeca retinae*).

Camada vascular

O corpo ciliar e os processos ciliares têm uma parte central de tecido conjuntivo frouxo permeado por uma rede densa de capilares. Os vasos sanguíneos são derivados das artérias ciliares anterior e posterior, que formam o círculo arterial principal que irriga o corpo ciliar e seus processos.

Músculo ciliar

O **músculo ciliar** está localizado na periferia do corpo ciliar. Esse músculo consiste em fibras musculares lisas que estão principalmente orientadas em sentido meridional na maioria das espécies. As fibras meridionais originam-se no estroma corneal, no tecido conjuntivo da malha trabecular do ângulo iridocorneal e na esclerótica. Essas fibras estão fixadas por tendões elásticos ao complexo basal da coróide. Além disso, estão presentes fibras radiadas e circulares; estas últimas predominam na parte nasal do corpo ciliar. A contração do músculo ciliar durante a acomodação reduz a tensão das fibras zonulares do cristalino, e este torna-se mais convexo, enquanto o relaxamento exerce o efeito oposto.

Humor aquoso

O **humor aquoso** é um líquido transparente e ralo similar ao plasma sanguíneo, mas com um conteúdo de proteína consideravelmente menor. Esse líquido é produzido nos processos ciliares e é transportado através das camadas epiteliais até a câmara posterior. A enzima anidrase carbônica (necessária para a formação do humor aquoso) foi localizada no epitélio não pigmentado dos processos ciliares. O transporte do humor aquoso é seletivo, pois certas moléculas são excluídas da passagem transepitelial. O humor aquoso flui desde a câmara posterior através da pupila até a câmara anterior, na qual drena via ângulo iridocorneal (descrito mais adiante).

Íris

A **íris** está localizada anteriormente ao cristalino e separa as câmaras anterior e posterior, que se comunicam através da abertura central, a **pupila**. A íris consiste em um estroma de tecido conjuntivo frouxo pigmentado e intensamente vascularizado, os **músculos esfíncter e dilatador**, e em um epitélio posterior.

Estroma iridal

Há carência de epitélio na superfície anterior da íris. Situado mais em direção à câmara anterior, os fibrócitos, que são separados por grandes espaços intercelulares, formam uma cobertura praticamente contínua sobre melanócitos densos. Essa camada de fibrócitos e melanócitos é conhecida como **camada avascular** (ou camada da borda anterior) (Fig. 17.7). Ela não possui lâmina basal e vasos sanguíneos, porém é rica em proteoglicanos. Criptas ou espaços semelhantes a canais com frequência penetram profundamente no estroma subjacente, em especial na margem pupilar. Muitas vezes esses espaços se comunicam com a câmara anterior.

A **camada vascular** profunda do estroma consta de feixes arciformes regulares de fibras de colágeno e fibrócitos apoiados por tecido conjuntivo frouxo altamente vascularizado que contém muitos melanócitos. Feixes espiralados de fibras de colágeno derivados de diversos feixes de fibras arciformes de colágeno circundam cada vaso sanguíneo estromal. Com esse arranjo, os vasos sanguíneos mudam sua posição em sincronia com os feixes de fibras durante a contração ou dilatação da íris, fazendo com que não ocorram compressão e torção.

Os vasos sanguíneos arteriais originam-se no **círculo arterial principal** (*circulus arteriosus major*) na periferia da íris e irra-

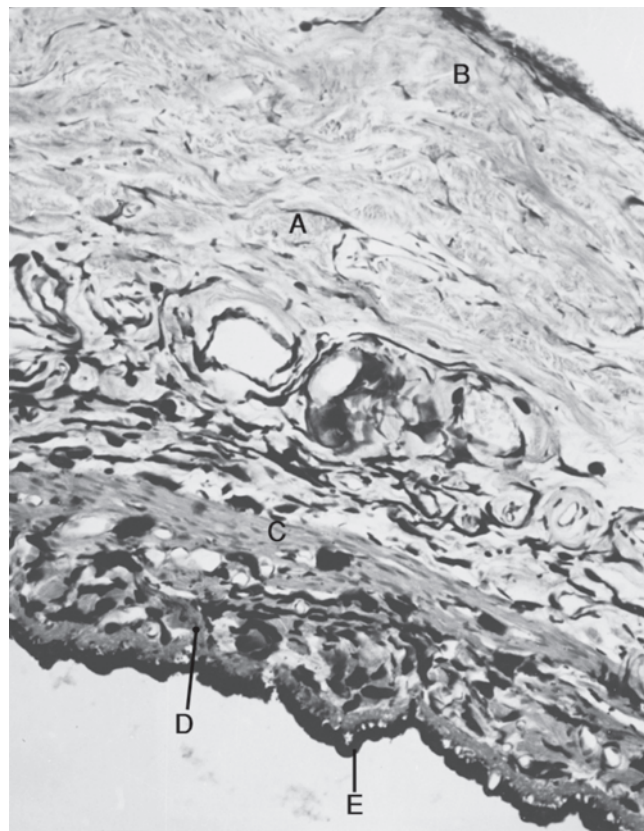


FIGURA 17.7 Nesta íris canina, o estroma (A) é a camada mais espessa que contém muitos vasos sanguíneos e melanócitos; na direção da câmara anterior, há uma camada avascular (B). Esta secção da íris foi obtida próximo à abertura pupilar; as fibras do músculo esfíncter (C) foram seccionadas em sentido longitudinal. Músculo dilatador (D); camada posterior de células epiteliais pigmentadas (E). Hematoxilina e eosina (x 175).

diam-se por um trajeto espiralado até o estroma, formando alças capilares nas adjacências da margem pupilar. Em não primatas, o círculo arterial principal é incompleto. As veias apresentam um arranjo mais retilíneo do que as artérias e retornam à base da íris e ao corpo ciliar.

A cor dos olhos é determinada pela quantidade de pigmentação no interior das células estromais pigmentadas.

Músculos iridais

Dois músculos que regulam o diâmetro da pupila estão presentes na íris. Ambos têm origem neuroepitelial (epitélio pigmentado). Em animais domésticos, esses músculos são lisos, ao passo que em aves são estriados.

O **músculo esfíncter** (*musculus sphincter pupillae*) é composto de uma rede de células musculares lisas, com uma disposição circular nas proximidades da margem pupilar (Fig. 17.7). As fibras circundam a pupila em animais com pupilas circulares (cães, porcos, primatas e aves). As fibras musculares são orientadas em sentido dorsoventral em torno da pupila em animais com pupilas em forma de fenda (gatos) ou horizontal em torno da pupila em ruminantes e cavalos. Os arcos dos feixes de fibra de colágeno do estroma da íris fazem alças ao longo da rede muscular; esse pro-

cesso permite que as fibras musculares tenham ação nessa rede. O músculo esfíncter recebe inervação parassimpática através do nervo oculomotor (núcleo de Edinger-Westphal; faz sinapses no gânglio ciliar).

O **músculo dilatador** (*musculus dilator pupillae*) é uma diferenciação parcial da camada epitelial anterior, uma continuação da camada epitelial pigmentada do corpo ciliar (Fig. 17.7). Enquanto as partes basais das células epiteliais exibem as características estruturais das células musculares lisas, as partes apicais preservaram as características das células epiteliais pigmentadas típicas (miopigmentócitos). O músculo dilatador é innervado por neurônios pós-ganglionares simpáticos situados no gânglio cervical cranial.

Epitélio iridal

A **camada epitelial pigmentada posterior** (Fig. 17.7) da íris é uma continuação da camada epitelial não pigmentada dos processos ciliares, que, de forma gradual, se torna pigmentada em direção à base da íris. Com frequência, as células epiteliais são separadas por amplos espaços intercelulares. Em sua superfície posterior (interna), o epitélio está revestido por uma lâmina basal.

Em ungulados, várias massas escuras denominadas **grânulos iridais** (*granulae iridica* ou *corpora nigra*) são encontradas nas margens pupilares dorsal e ventral. Os grânulos provenientes da

margem pupilar dorsal são muito maiores do que os originários da margem ventral. Os grânulos iridais são proliferações focais das duas camadas epiteliais que se projetam na câmara anterior, nas margens pupilares dorsal e ventral.

Ângulo iridocorneal

O **ângulo iridocorneal** (ângulo da íris, de filtração ou de drenagem) (Fig. 17.8) é uma região localizada na periferia da câmara anterior, na qual ocorre a convergência da junção corneoescleral, o corpo ciliar e a íris. Estruturalmente, o ângulo iridocorneal é uma malha que compreende o ligamento pectinado, a malha trabecular e as veias trabeculares (aquoso). O humor aquoso da câmara anterior drena para os vasos sanguíneos do ângulo.

Ligamento pectinado

O **ligamento pectinado** consiste em várias fitas primárias e acessórias longas e finas que se estendem entre a junção corneoescleral e a base da íris (Fig. 17.8). Cada fita contém uma parte central de fibrilas de colágeno revestidas por epitélio escamoso simples (em continuidade com o endotélio corneal). Os espaços entre as fitas do ligamento pectinado são conhecidos como **espaços de Fontana**. É através deles que o humor aquoso deixa a câmara anterior.

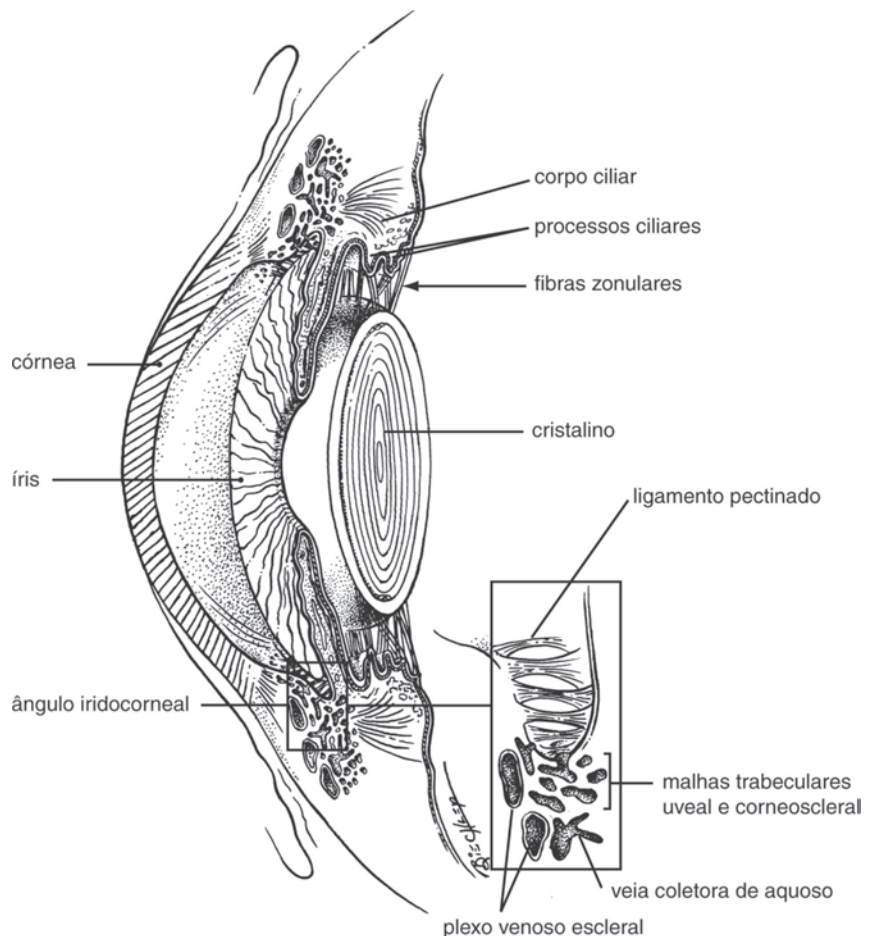


FIGURA 17.8 Ilustração esquemática da parte anterior do olho ilustrando o trajeto de drenagem do humor aquoso a partir da câmara anterior do olho (entre a córnea e a íris) através das fitas do ligamento pectinado, no interior dos espaços das malhas trabeculares corneoescleral e uveal, até as veias coletoras de aquoso e o plexo venoso escleral. O detalhe representa maior ampliação da área retangular do ângulo iridocorneal.

Malha trabecular

A malha trabecular uveal é contínua com o ligamento pectinado e consiste em uma malha densa de fibrilas de colágeno revestidas de epitélio escamoso simples (Fig. 17.8). Essa malha se transforma de maneira gradual na malha trabecular corneoescleral estruturalmente idêntica, porém mais densa (adjacente à córnea e à esclerótica).

Drenagem venosa

O humor aquoso é removido do olho por dois métodos: efluxo convencional ou não convencional (uveoscleral). Na maioria das espécies, o efluxo convencional é responsável pela maior parte da drenagem do humor aquoso. No efluxo convencional, o humor aquoso drena através dos espaços de Fontana do ligamento pectinado pela malha trabecular, no qual tem acesso às veias coletoras de aquoso. O líquido então passa pelo plexo venoso escleral (*plexus venosus sclerae*), dois ou quatro grandes vasos localizados na esclerótica em sentido posterior ao limbo (Fig. 17.8). Por conseguinte, o humor aquoso passa pelas veias do vórtice, desaguando na circulação sanguínea. O canal de Schlemm, um canal revestido por endotélio circunferencial presente no olho humano, está ausente em mamíferos domésticos. O efluxo não convencional consiste em “percolação” do humor aquoso através da úvea até o espaço supraciliar e supracoroidal e, em seguida, para a esclerótica adjacente.

TÚNICA NEUROEPITELIAL – RETINA

A túnica neuroepitelial, ou retina, é composta de três partes. A porção sensitiva (*pars optica retinae*, ou parte óptica da retina) faz contato com a coróide. A parte não sensitiva dessa túnica, que se inicia na *ora serrata*, reveste o corpo ciliar (*pars ciliaris retinae* ou parte ciliar da retina) e a íris (*pars iridica retinae* ou parte irídica da retina) na forma de uma dupla camada epitelial.

Exceto no disco óptico, a porção sensitiva da retina é formada pelas seguintes camadas (Figs. 17.3 e 17.9): (1) epitélio pigmentar da retina, (2) camada de bastonetes e cones, (3) membrana limitante externa, (4) camada nuclear externa, (5) camada plexiforme externa, (6) camada nuclear interna, (7) camada plexiforme interna, (8) camada celular ganglionar, (9) camada de fibras nervosas e (10) membrana limitante interna.

O epitélio pigmentar da retina (EPR) é uma camada de células poligonais planas que repousam sobre uma lâmina basal (Figs. 17.3 e 17.9). Com frequência, capilares da camada corio-capilar fazem indentações nas células. A base da célula se caracteriza por pregas profundas da membrana plasmática e diversas mitocôndrias associadas. Os ápices celulares são conectados por zônulas de adesão e de oclusão. Estão presentes numerosos grân-

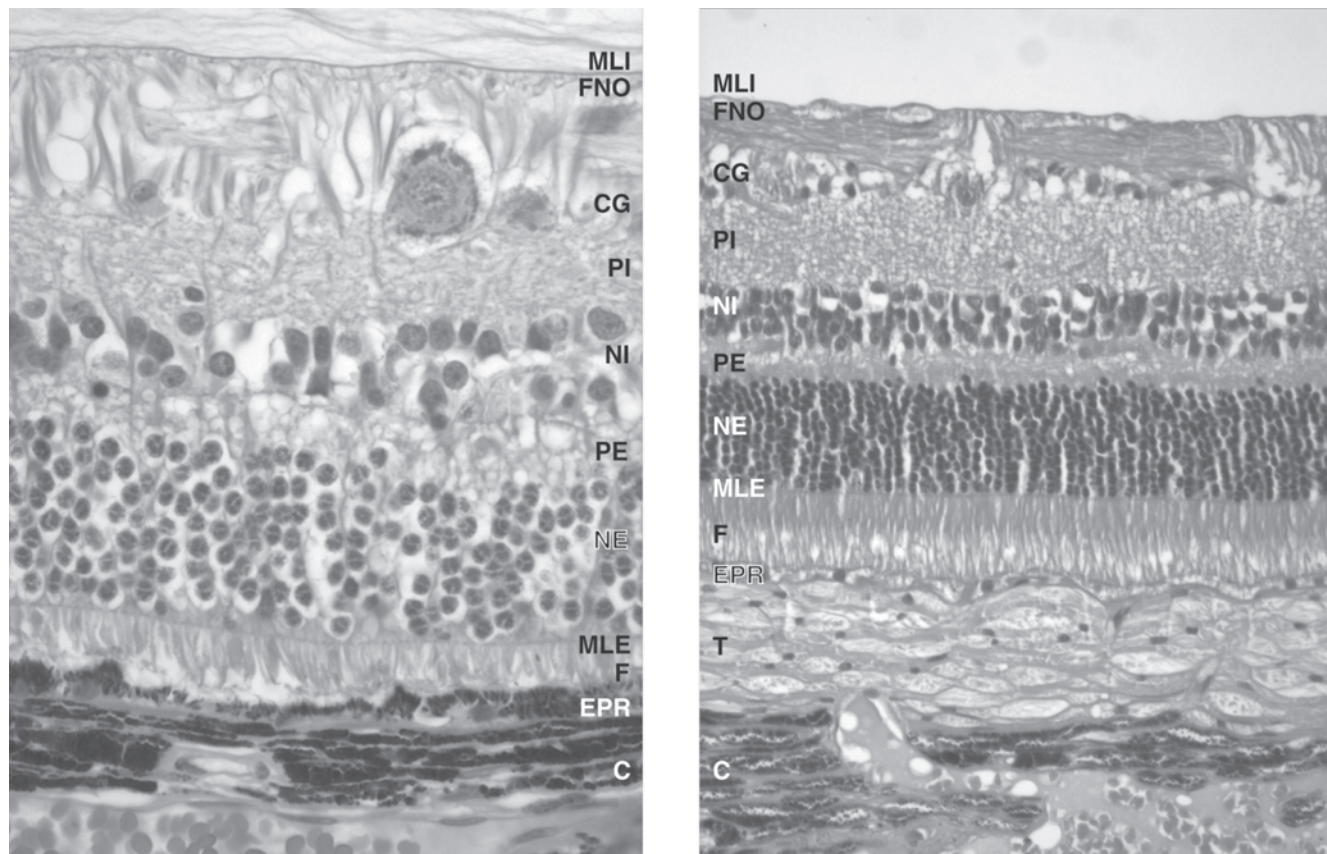


FIGURA 17.9 Retina não tapetal canina (à esquerda) e retina tapetal felina (à direita). As camadas da retina incluem: membrana limitante interna (MLI); camada da fibra do nervo óptico (FNO); camada das células ganglionares (CG); camada plexiforme interna (PI); camada nuclear interna (NI); camada plexiforme externa (PE); camada nuclear externa (NE); membrana limitante externa (MLE); fotorreceptores (F); e epitélio pigmentar da retina (EPR). Este epitélio não é pigmentado na região da retina onde ele se sobrepõe ao tapete (T) (imagem à direita). Muitas das células da coróide (C) estão intensamente pigmentadas. Hematoxilina e eosina (à esquerda, $\times 950$; à direita, $\times 500$).

nulos de melanina, exceto nas células suprajacentes ao tapete. Processos apicais microvilosos circundam parcialmente os segmentos externos dos fotorreceptores (Fig. 17.3).

As funções do EPR são complexas e incluem transporte de nutrientes e metabólitos dos capilares na camada coriocapilar até os bastonetes e cones, fagocitose, degradação lisossômica e reciclagem dos segmentos externos expelidos dos fotorreceptores e absorção da luz pela melanina.

Bastonetes e cones são os primeiros neurônios da via visual. Cada célula possui um segmento externo conectado por um cílio a um segmento interno. As células receberam essa denominação porque o segmento interno dos bastonetes é longo e fino, enquanto o segmento interno dos cones possui base ampla. Essas células proprioceptivas formam a distinta **camada fotossensitiva** adjacente ao EPR (Figs. 17.3 e 17.9).

O **segmento externo** dos fotorreceptores consiste em pilhas de **discos membranosos**, que na verdade são esferas membranosas achatadas. Os discos são circundados pela membrana celular em bastonetes, ao passo que nos cones são ocasionalmente abertos para o espaço extracelular. Moléculas de **pigmentos visuais** (rodopsina em bastonetes, iodopsinas em cones) estão presentes nas membranas. A cada dia, disparadas pelo início da luz matinal, as pilhas baixas dos discos mais antigos são eliminadas das extremidades externas dos fotorreceptores e subsequentemente fagocitadas e destruídas pelas células do EPR. Novos discos são acrescentados de forma contínua às extremidades internas dos segmentos externos. Cada segmento externo está conectado a seu segmento interno por um **cílio**.

O **segmento interno** consta de uma porção externa, ou **elipsoide**, e uma porção interna, ou **mioide**. O elipsoide está ocupado de maneira densa por mitocôndrias. Uma grande gotícula de óleo, que hipoteticamente melhoraria a acuidade visual, está presente no elipsoide aviar. O mioide contém retículo endoplasmático liso, complexo de Golgi e microtúbulos. Existem miofilamentos no mioide dos vertebrados inferiores, mas não estão presentes em animais domésticos.

As células do bastonete são responsáveis pela visão em condições de pouca iluminação, enquanto as células dos cones funcionam na luz brilhante e são responsáveis pela visão das cores. Assim, animais que realizam atividade principalmente noturna possuem retinas com menor número de células dos cones em comparação com retinas de animais ativos durante o dia.

A **membrana limitante externa** é formada por zônulas aderentes entre processos das células gliais radiais (de Müller) e das células fotorreceptoras adjacentes. As microvilosidades das células gliais radiais se projetam periféricamente entre os segmentos internos dos bastonetes e dos cones (Figs. 17.3 e 17.9).

A **membrana nuclear externa** contém o pericário dos bastonetes e cones (Fig. 17.3). A **camada plexiforme externa** compõe-se dos terminais axonais das células fotorreceptoras, ou seja, esférulas de bastonetes e pedículos de cones, formando sinapses com os processos das células horizontais e os dendritos das células bipolares (Fig. 17.9).

Até quatro (em cães) camadas de núcleos formam a **camada nuclear interna** (Figs. 17.3 e 17.9), a qual compreende as células bipolares, horizontais, amácrinas e gliais radiais. A maioria dos núcleos no centro dessa camada pertence às **células bipolares dos bastonetes e cones** (o segundo neurônio da via visual). O dendrito

da célula bipolar dos bastonetes faz contato com vários bastonetes, e o axônio faz sinapse com células amácrinas e/ou células ganglionares (Fig. 17.3). As células bipolares dos cones são células bipolares anãs que entram em contato com células bipolares planas ou do cone, nas quais dendritos contactam vários cones enquanto seus axônios fazem sinapse com células amácrinas e ganglionares. Os núcleos localizados na porção externa dessa camada pertencem às **células horizontais**, processos nos quais fazem sinapse com o bastonete e o cone dos terminais axônios na camada plexiforme externa. Os núcleos localizados na porção interna pertencem às **células amácrinas**. Seus processos celulares se estendem até a camada plexiforme interna e estabelecem contato com os dendritos e os pericários das células ganglionares e com os axônios das células bipolares. As células amácrinas também parecem estar interconectadas (Fig. 17.3). Os núcleos das **células gliais radiais (de Müller)** estão entremeados nos demais núcleos. As células gliais radiais são astrócitos fibrosos alongados que se estendem entre as membranas limitantes interna e externa (Fig. 17.3). Essas células fornecem sustentação mecânica e são responsáveis pela nutrição da retina.

A **camada plexiforme interna** é a região de contatos sinápticos entre células bipolares e ganglionares; entre células amácrinas e ganglionares; e entre células amácrinas adjacentes (Figs. 17.3 e 17.9).

A **camada das células ganglionares** (terceiro neurônio da via visual) compõe-se de grandes pericários neuronais. Recentemente, foi demonstrado que as células ganglionares em roedores e primatas contêm melanopsina, um fotopigmento sensível à luz. Os axônios das células ganglionares formam uma camada distinta, a **camada das fibras nervosas** (Figs. 17.3 e 17.9). Os axônios convergem e se exteriorizam no **disco óptico** (papila) da retina e formam o **nervo óptico**. Alguns dos axônios foram rastreados até os núcleos supraquiasmáticos, nos quais podem desempenhar algum papel na regulação do ritmo circadiano.

A **membrana limitante interna** é formada pelos processos expandidos das células gliais radiais, que se unem para formar uma camada contínua, análoga à membrana limitante glial no sistema nervoso central (Figs. 17.3 e 17.9), e uma lâmina basal. Astrócitos ocasionais, células microgliais e oligodendrócitos estão presentes na retina nas camadas plexiforme interna, nas células ganglionares e nas fibras do nervo óptico.

A **área central da retina** (*area centralis retinae*) é uma pequena área redonda ou oval da retina, localizada em uma posição dorsal e lateral ao disco óptico. Essa área difere do restante da retina por se caracterizar pelo maior número de cones, espessamento da camada plexiforme interna, aumento no número de células ganglionares, adelgaçamento da camada das fibras nervosas e ausência de grandes vasos sanguíneos. A área central da retina é a de visão mais aguda e corresponde à área da mácula e da fóvea em primatas.

O padrão vascular da retina varia muito entre espécies. No padrão **holangiótico** (gatos, cães, bovinos, porcos e ovinos), os vasos sanguíneos ocorrem na camada das fibras do nervo óptico. Capilares amplos são encontrados na periferia da retina, e vênulas e arteríolas estão presentes mais na direção do disco óptico. Podem ser observados numerosos capilares nas camadas nuclear interna, nas células ganglionares e nas fibras nervosas (Fig. 17.3). No padrão **paurangiótico** (cavalos), os vasos se irradiam apenas por curta distância a partir do disco óptico. Na retina

merangiótica (coelhos), os vasos exibem migração medial e lateral. Retinas **anangióticas** (pássaros e répteis) não possuem vasos sanguíneos.

MEIOS REFRAATIVOS

Cristalino e fibras zonulares

O **cristalino** é uma estrutura biconvexa transparente situada entre a íris e o corpo vítreo e suspensa pelas fibras zonulares provenientes do corpo ciliar (Fig. 17.8). O cristalino é formado por cápsula do cristalino, epitélio do cristalino e fibras do cristalino.

O cristalino está completamente circundado pela **cápsula do cristalino** (Fig. 17.10), que consiste em diversas camadas de fibrilas de colágeno alternadas com material de lâmina basal. A cápsula é muito mais espessa sobre a superfície anterior do cristalino em comparação com a superfície posterior.

Abaixo da cápsula anterior do cristalino encontra-se o **epitélio do cristalino** (Fig. 17.10), uma camada de células epiteliais cubóides simples. A região basal das células fica voltada para a cápsula do cristalino, ao passo que a região apical se direciona para as fibras dessa estrutura. No equador, as células se alongam e se diferenciam em **fibras do cristalino**, que compõem o grosso do cristalino (Figs. 17.10 e 17.11). As fibras do cristalino diferenciadas por completo são células prismáticas em forma de U que se estendem na direção dos polos anterior e posterior dessa estrutura. Essas células não possuem núcleo e virtualmente estão isentas de organelas. As fibras do cristalino fazem intensa interdigitação (em particular onde se encontram fibras de lados opostos do equador, para formar as suturas do cristalino [Fig. 17.11]) e estão conectadas por meio de junções de hiato e desmosomos. Mediante a contínua diferenciação das células epiteliais do cristalino e adição de fibras, ele cresce durante toda a vida.

As **fibras zonulares** originam-se na lâmina basal da camada interna do epitélio ciliar (Figs. 17.6 e 17.12). As fibras são com-

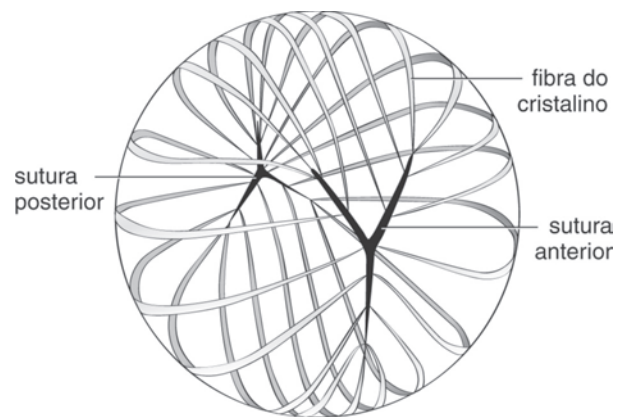


FIGURA 17.11 Ilustração esquemática tridimensional da camada externa de fibras do cristalino. A cápsula e o epitélio do cristalino foram removidos. As fibras do cristalino formam suturas em forma de Y, nas quais se encontram as extremidades das fibras. O "Y" está na posição certa na região anterior do cristalino e invertido na região posterior dessa estrutura.

postas de glicoproteínas não colagenosas semelhantes às fibras elásticas (ver Capítulo 3) e estão fixadas à cápsula do cristalino por meio da fusão com suas camadas mais externas.

Quando o músculo ciliar se contrai durante a acomodação, as fibras zonulares se afrouxam; as fibras elásticas do cristalino então se encurtam, e o cristalino assume uma forma mais esférica, focalizando a imagem na retina. Durante o relaxamento do músculo ciliar, as fibras zonulares ficam retesadas e o cristalino fica mais discoide com a diminuição da espessura axial.

Corpo vítreo

O **corpo vítreo** ocupa a câmara do vítreo, o espaço entre o cristalino e a retina, ou cerca de dois terços do volume do globo ocular (Fig. 17.1). O vítreo primário se forma primeiro e é o

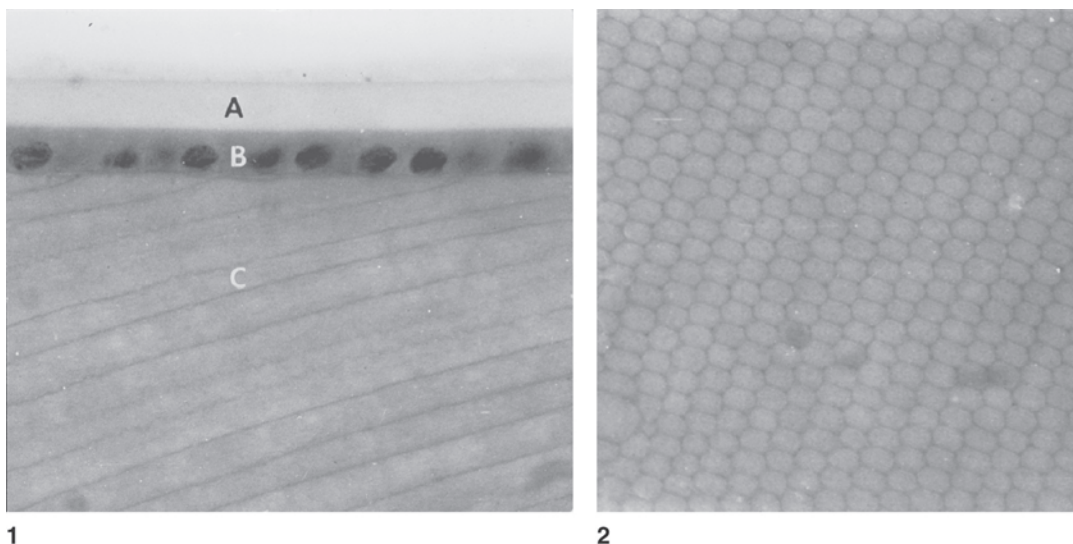


FIGURA 17.10 Cristalino de cão. **1.** A cápsula do cristalino (A) reveste o epitélio anterior dessa estrutura (B), sob a qual estão as fibras do cristalino (C). **2.** Seção transversal através das fibras do cristalino. Hematoxilina e eosina ($\times 660$).

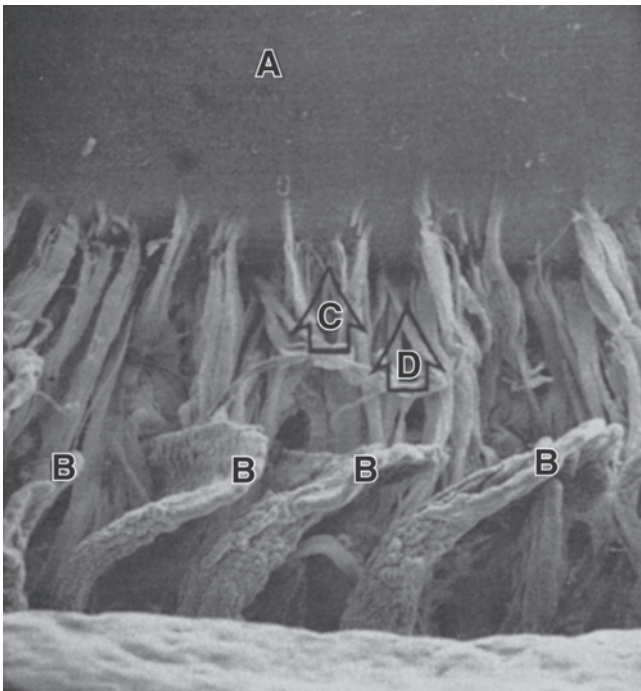


FIGURA 17.12 Micrografia eletrônica de varredura ilustrando uma vista posterior de processos ciliares e a fixação de fibras zonulares ao cristalino (gato). Cristalino posterior (A); processo ciliar (B); fibras zonulares posteriores (C); fibras zonulares anteriores (D). Observe que as fibras zonulares se estendem entre as bases dos processos ciliares e agregam-se em sua inserção lenticular. (De Gelatt KM. *Textbook of Veterinary Ophthalmology*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1981.)

principal tecido fibrovascular que tem a função de nutrir o globo em desenvolvimento. O vítreo primário regride (em geral esse processo se completa no nascimento) e é substituído pelo vítreo secundário, observado em pacientes normais. As fibras zonulares são denominadas vítreo terciário, porém sua origem exata é incerta. O vítreo é um hidrogel que contém 99% de água, e o 1% restante é principalmente ácido hialurônico. Esse composto se fixa de maneira firme ao disco óptico (papila) e à *ora serrata*; também se prende à membrana limitante interna da retina e à parte posterior (*pars plana*) do corpo ciliar. Na maioria dos animais mamíferos domésticos, o corpo vítreo também se fixa firmemente à cápsula do cristalino posterior (ligamento hialoideocapsular).

O corpo vítreo contém uma rede de fibrilas de colágeno esparsas. Essas fibrilas estão concentradas no sentido periférico, formando uma camada denominada **córtex** ou **membrana hialoide**. Essas fibrilas de colágeno se conectam às células gliais radiais (de Müller) da retina. No córtex, também estão presentes alguns fibrócitos e macrófagos.

ÓRGÃOS ACESSÓRIOS

Pálpebras

As **pálpebras** são pregas móveis de pele que protegem os olhos. Sua estrutura foi descrita no Capítulo 16.

Terceira pálpebra e conjuntiva

A **terceira pálpebra** (membrana nictitante) é uma prega conjuntival fortalecida pela cartilagem hialina (ruminantes, cães) ou elástica (cavalos, porcos, gatos). A conjuntiva consiste em um epitélio conjuntival que reveste uma lâmina própria de tecido conjuntivo. O **epitélio conjuntival** é um epitélio colunar pseudoestratificado ou um epitélio de transição que passa a ser escamoso estratificado nas proximidades da margem palpebral (Fig. 17.13-1). Células caliciformes estão dispersas por toda a conjuntiva, e as mais elevadas densidades celulares no cão são observadas na região nasal inferior ou da fórnix média da conjuntiva (Fig. 17.13-2). As células caliciformes produzem a camada interna da película lacrimal. O epitélio conjuntival situa-se sobre uma lâmina própria de tecido conjuntivo frouxo altamente vascularizado, rico em fibrócitos, linfócitos e plasmócitos, com alguns mastócitos e macrófagos presentes. Essa estrutura também pode conter nódulos linfáticos solitários e agregados.

A **glândula superficial da terceira pálpebra** circunda a base do corpo da placa cartilaginosa em forma de T. Essa glândula possui estrutura semelhante à glândula lacrimal, e além disso contribui para a secreção da película lacrimal; é serosa em cavalos e gatos, seromucosa em bovinos e cães e mucosa em porcos. Com frequência, células acinares secretam lipídio. Em bovinos e porcos, está presente uma **glândula profunda da terceira pálpebra** (glândula de Harder).

Aparelho lacrimal

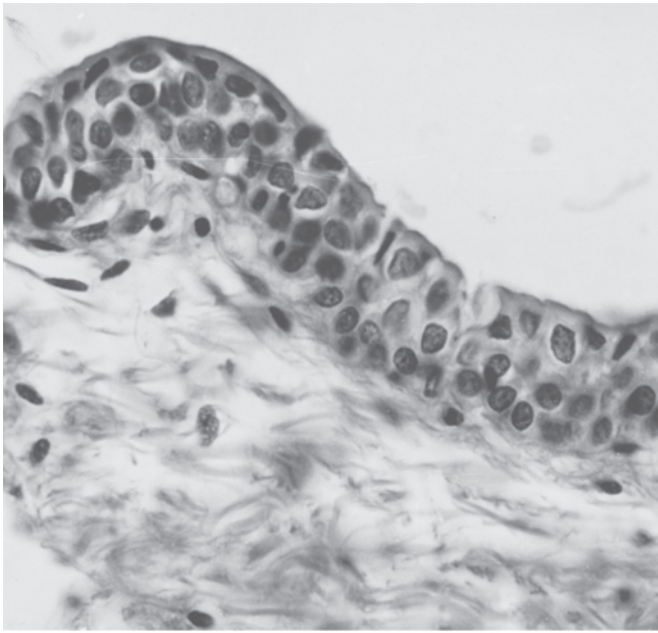
O **aparelho lacrimal** é uma glândula tubuloalveolar ou tubuloacinar composta (Fig. 17.14). É serosa em gatos e seromucosa em cães e ungulados. As células acinares frequentemente contêm inclusões lipídicas e são circundadas por células mioepiteliais (Fig. 17.14).

Os dutos intercalados e secretórios são revestidos com epitélios cuboides simples e estratificado, respectivamente (Fig. 17.14). Os ductulos lacrimais são revestidos com epitélio cuboide estratificado.

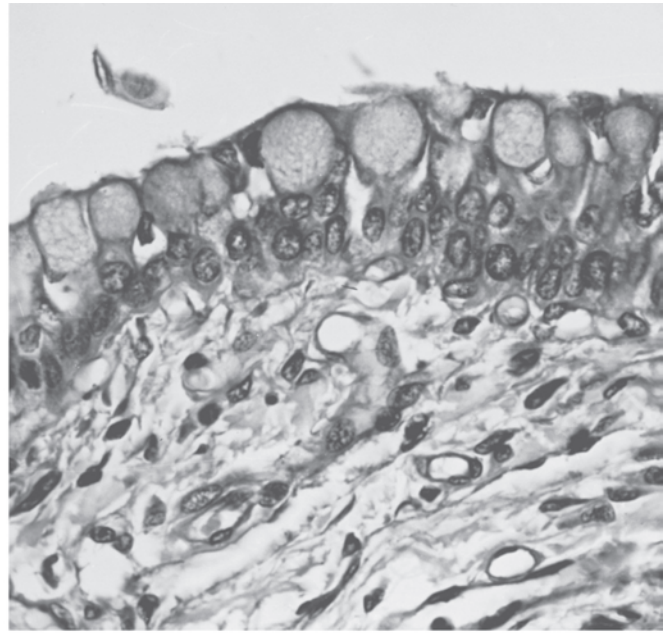
As glândulas da terceira pálpebra (ver acima) estão igualmente incluídas no aparelho lacrimal. A glândula lacrimal e a glândula superficial da terceira pálpebra produzem cerca de 60 e 35%, de maneira respectiva, da parte aquosa da película lacrimal.

Lágrimas em excesso se acumulam no lago lacrimal (*lacus lacrimalis*), um alargamento da conjuntiva localizado medialmente e revestido por um epitélio colunar e escamoso estratificado. Essas lágrimas avançam pelos **canalículos lacrimais**, os quais são revestidos por epitélio escamoso estratificado, e passam pelos **pontos lacrimais** até chegar ao saco lacrimal e à sua continuação, o duto nasolacrimal.

O **duto nasolacrimal** é revestido por um epitélio colunar estratificado com células caliciformes ou por epitélio de transição (porcos). Esse duto começa com um alargamento ampular, o **saco lacrimal**, cuja lâmina própria contém tecido linfático. Em direção ao final nasal do duto, estão presentes glândulas tubuloacinares ramificadas simples (ou seromucosas em ovinos e caprinos).

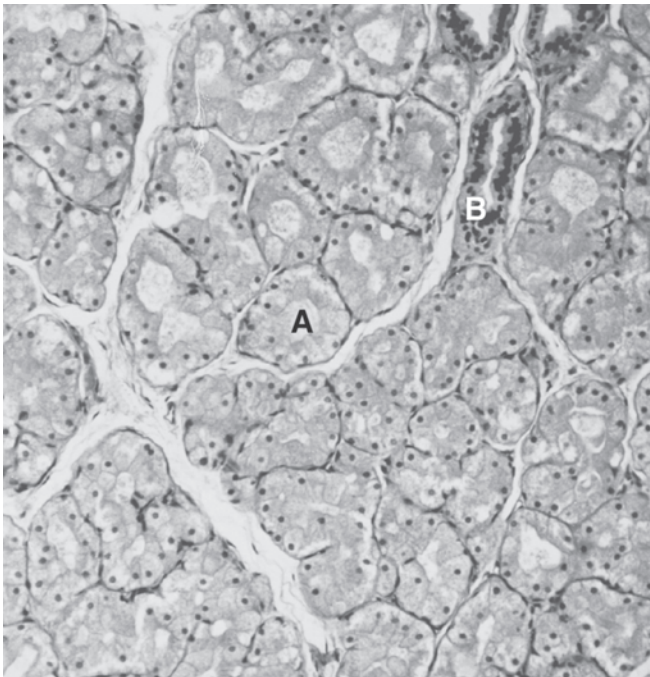


1

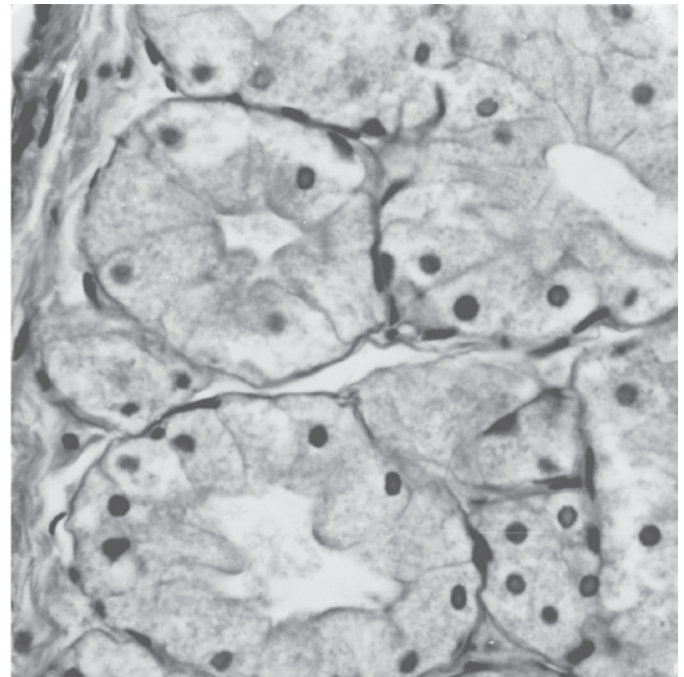


2

FIGURA 17.13 **1.** Epitélio de transição da conjuntiva, porco. Hematoxilina e eosina (x 540). **2.** Muitas células caliciformes no epitélio colunar pseudoestratificado da conjuntiva de cão. Hematoxilina e eosina (x 540).



1



2

FIGURA 17.14 Glândula lacrimal, porco. **1.** Ácinos (A) e um duto secretório (B). Tricromo (x 185). **2.** A leve coloração das células acinares se deve à dissolução de inclusões lipídicas. Tricromo (x 600).

VARIAÇÕES ENTRE ESPÉCIES

Muitas variações anatômicas e histológicas oculares ocorrem entre espécies. Em mamíferos, as diferenças são no tamanho e na forma do globo; tamanho e forma da córnea; espessura da córnea e esclerótica; ponto de saída do nervo óptico; forma e orientação da pupila; forma e distribuição dos grânulos de melanina; grau de desenvolvimento do músculo ciliar; forma, tamanho relativo e cor do cristalino; espessura das diversas camadas retiniais; padrões vasculares retiniais; ausência ou localização e tipo do tapete; espessura da coroide; e tipos de glândulas lacrimais.

As diferenças entre mamíferos e outros vertebrados são muito mais notáveis. Para exemplificar, olhos de aves variam muito em forma e suas escleróticas contêm cartilagem e, em muitas espécies, ossículos. A córnea aviar possui uma lâmina limitante anterior, ao contrário de outros animais domésticos. Em aves e em certos vertebrados, como cobras e lagartos, uma estrutura altamente vascularizada denominada *pécten* se estende desde o disco óptico até o corpo vítreo. O *pécten* é responsável pela nutrição da parte interna do olho e da retina. Essas espécies também possuem mus-

culatura esquelética no interior da íris e do corpo ciliar em vez de músculo liso. Há várias outras diferenças entre olhos de mamíferos e olhos de outros vertebrados. Em algumas dessas espécies, os processos ciliares se fixam de forma direta ao cristalino, para permitir mais acomodação. Para detalhes da estrutura dos olhos de diversas espécies não mamíferas e para diferenças entre espécies de mamíferos, o leitor deve consultar a lista de leituras sugeridas.

LEITURAS SUGERIDAS

- Dowling JA. The Retina: An Approachable Part of the Brain. Cambridge, MA: Harvard University Press, 1987.
- Duke-Elder S. The Eye in Evolution. Vol. 1, System of Ophthalmology. London: Henry Kimpton, 1958.
- Fine BS, Yanoff M. Ocular Histology, a Text and Atlas. 2nd Ed. Hagerstown, MD: Harper and Row, 1979.
- Samuelson DA. Ophthalmic anatomy. In: Gelatt KN, ed. Veterinary Ophthalmology. 3rd Ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1999.
- Walls GL. The Vertebrate Eye and its Adaptive Radiation. Bloomfield Hills, MI: The Cranbrook Press, 1942.

Ouvido

JO ANN EURELL

Ouvido externo

Ouvido médio

Tímpano

Cavidade timpânica

Ossículos auditivos e músculos do ouvido médio

Tuba auditiva

Ouvido interno

Labirinto ósseo

Labirinto membranoso

Dutos semicirculares

Utrículo e sáculo

Duto coclear

Estria vascular

Aparelho vestibular

Crista ampular

Máculas do utrículo e do sáculo

Mecanismo vestibular

Aparelho auditivo

Órgão espiral (órgão de Corti)

Células sensitivas

Células de sustentação

Membrana tectorial

Gânglio espiral

O ouvido é composto de três divisões: ouvido externo, ouvido médio e ouvido interno. Estruturado para a coleta de som, o ouvido externo é formado pela aurícula e pelo meato acústico externo. O ouvido médio consta de membrana timpânica (ou simplesmente tímpano), cavidade timpânica e três ossículos auditivos junto aos seus músculos e ligamentos associados. A cavidade timpânica do ouvido médio repleta de ar é conectada à nasofaringe pela tuba auditiva. Condução do som é a principal função do ouvido médio. O ouvido interno, que consiste em labirinto membranoso envolvido pelo labirinto ósseo na parte pétrea do osso temporal, desempenha um papel na audição e no equilíbrio.

OUVIDO EXTERNO

A descrição microscópica da aurícula, ou pina, e do meato acústico externo foi apresentada no Capítulo 16.

OUVIDO MÉDIO

Tímpano

A delgada membrana timpânica, ou **tímpano**, delimita o meato acústico externo da cavidade timpânica (Fig. 18.1). Essa estrutura é revestida de epitélio escamoso estratificado em sua su-

perfície externa e de epitélio escamoso simples contínuo com o epitélio da cavidade timpânica na interna. Entre esses dois folhetos epiteliais há uma camada de tecido conjuntivo composta de uma região central de fibras de colágeno dispostas de forma circular e de uma região periférica de fibras de colágeno dispostas radialmente. No local onde o manúbrio do martelo se prende ao tímpano, o tecido conjuntivo é um pouco mais espesso e contém vasos sanguíneos e nervos que avançam ao longo do manúbrio e se dispersam radialmente. As fibras de colágeno são escassas ou mesmo ausentes na parte dorsal da membrana, conhecida como parte **flácida**.

Cavidade timpânica

A cavidade timpânica preenchida com ar contém pequenos ossos, ossículos auditivos e seus músculos e ligamentos (Fig. 18.1). A cavidade é revestida de epitélio escamoso simples ou cuboide simples, que reveste os ossículos. O epitélio repousa em uma fina camada de tecido conjuntivo. Algumas células epiteliais são ciliadas, particularmente aquelas no assoalho da cavidade.

Ossículos auditivos e músculos do ouvido médio

Os três **ossículos auditivos** (martelo, bigorna e estribo) atravessam o ouvido médio, conectando o tímpano à membrana

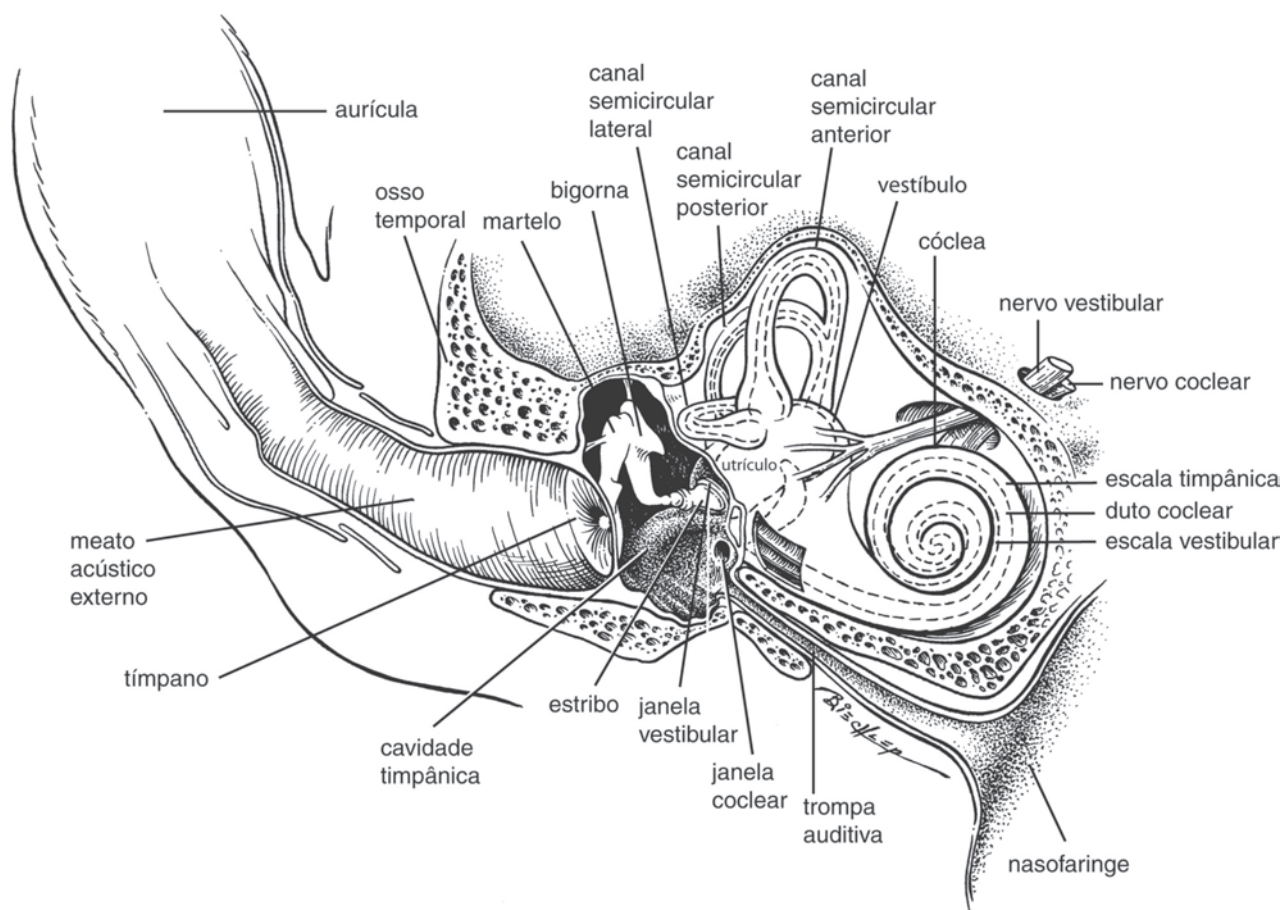


FIGURA 18.1 Ilustração esquemática do ouvido direito (cão), aspecto rostral, ilustrando o ouvido externo com a aurícula e o meato acústico externo; ouvido médio com o tímpano; ossículos auditivos, compreendendo martelo, bigorna e estribo; cavidade timpânica; tuba auditiva com conexão com a nasofaringe; janela coclear; janela vestibular, onde a placa pedal do estribo se localiza; ouvido interno com o labirinto ósseo (o osso foi seccionado e removido a fim de se obter uma visualização mais fácil do labirinto membranoso), que inclui os canais semicirculares anterior, lateral e posterior, cada qual com uma ampola óssea; vestíbulo; cóclea com a escala vestibular e a escala (rampa) timpânica; labirinto membranoso (linhas tracejadas), compreendendo os dutos semicirculares anterior, lateral e posterior (cada qual com uma ampola membranosa), utrículo, sáculo e ducto coclear. Além disso, o nervo vestibulococlear, compreendendo o nervo vestibular e o nervo coclear, é ilustrado ingressando na cavidade craniana através do osso temporal.

da janela vestibular (oval) do ouvido interno (Fig. 18.1). Esses ossos compactos transmitem vibrações através da cavidade do ouvido médio. O manúbrio do martelo está firmemente aderido ao tímpano, e o pequeno processo em forma de gancho no colo do maléolo funciona como ponto de inserção do tendão do músculo tensor do tímpano. A cabeça do martelo se articula com a bigorna, a qual, por sua vez, articula-se com o estribo. Ligamentos mantêm posicionadas essas articulações sinoviais.

Os músculos do ouvido médio (tensor do tímpano e estapédio) são compostos de músculo esquelético e sua função consiste em atenuar o movimento dos ossículos, protegendo as estruturas do ouvido interno contra vibrações excessivas. O músculo estapédio se fixa ao pilar rostral do estribo, e a placa pedal (base) do estribo se insere na janela vestibular por um ligamento anular.

Tuba auditiva

A **tuba auditiva** conecta a cavidade timpânica à nasofaringe (Fig. 18.1). A tuba é revestida de epitélio colunar pseudoestrati-

ficado ciliado (com células caliciformes) que repousam em tecido conjuntivo frouxo. A lâmina própria da trompa é delgada e não possui glândulas na região óssea da trompa; essa estrutura fica mais espessa na região cartilaginosa, que contém glândulas seromucosas e nódulos linfáticos. Nódulos linfáticos agregados (a tonsila tubária) estão presentes nas proximidades da faringe. A tuba auditiva está circundada por osso próximo ao tímpano e/ou por um tubo cartilaginoso incompleto na direção da faringe (Fig. 18.1). Pode-se observar cartilagem hialina na parte proximal da trompa, perto do osso, mas o tecido faz transições até cartilagem elástica na direção da faringe.

No cavalo, a tuba auditiva se expande ventralmente para formar a **bolsa gutural**. A bolsa apresenta as mesmas características histológicas da parte faríngea da tuba auditiva, mas não possui sustentação cartilaginosa.

A função da tuba auditiva é assegurar uma pressão de ar igual nos dois lados do tímpano. Geralmente, a tuba auditiva está fechada, mas se abre durante o bocejo e a deglutição.

OUVIDO INTERNO

As divisões estruturais do ouvido interno compreendem o labirinto ósseo e o labirinto membranoso. As divisões funcionais do ouvido interno são o aparelho vestibular e o aparelho auditivo.

Labirinto ósseo

O labirinto ósseo é um sistema de canais e cavidades no interior da parte pétrea do osso temporal. O osso do labirinto é muito denso e lamelar.

As cavidades do labirinto são o vestíbulo, três canais semicirculares e a cóclea (Fig. 18.1). O **vestíbulo** é um pequeno espaço oval que conecta a cóclea com os canais semicirculares localizados próximo à parede medial da cavidade timpânica. Os três **canais semicirculares** (anterior, posterior e lateral) se situam em ângulos retos entre si e todos se comunicam com o ves-

tíbulo. A **cóclea** é um tubo ósseo enrolado na forma de uma espiral. O **canal espiral** da cóclea faz vários giros em torno de um eixo de osso esponjoso, o **modíolo**. Modíolo é uma estrutura óssea cuneiforme oca, na qual estão localizados o nervo coclear e seu gânglio espiral. O número de espiras (i. e., giros) varia entre as espécies (p. ex., cão, $3\frac{1}{4}$; gato, 3; cavalo, $2\frac{1}{4}$; porco, 4; cobaia, $4\frac{1}{2}$; vaca, $3\frac{1}{2}$; homem, $2\frac{3}{4}$). A base do modíolo forma a parte rostral do meato acústico interno, onde o nervo coclear e os vasos sanguíneos entram na cóclea. O canal ósseo está parcialmente dividido por uma projeção óssea oca, a **lâmina espiral** óssea, que contém os ramos do nervo coclear que avançam até o órgão espiral. A largura dessa lâmina é maior na janela coclear, diminuindo na direção do ápice da cóclea.

Os canais e as cavidades do labirinto ósseo estão revestidos de periosteio. Um líquido transparente, denominado **perilinf**, ocupa o **espaço perilinfático** entre o periosteio e o labirinto membranoso (Figs. 18.2 e 18.3). A perilinf é semelhante, em termos de composição iônica, ao líquido cerebrospinal e ao

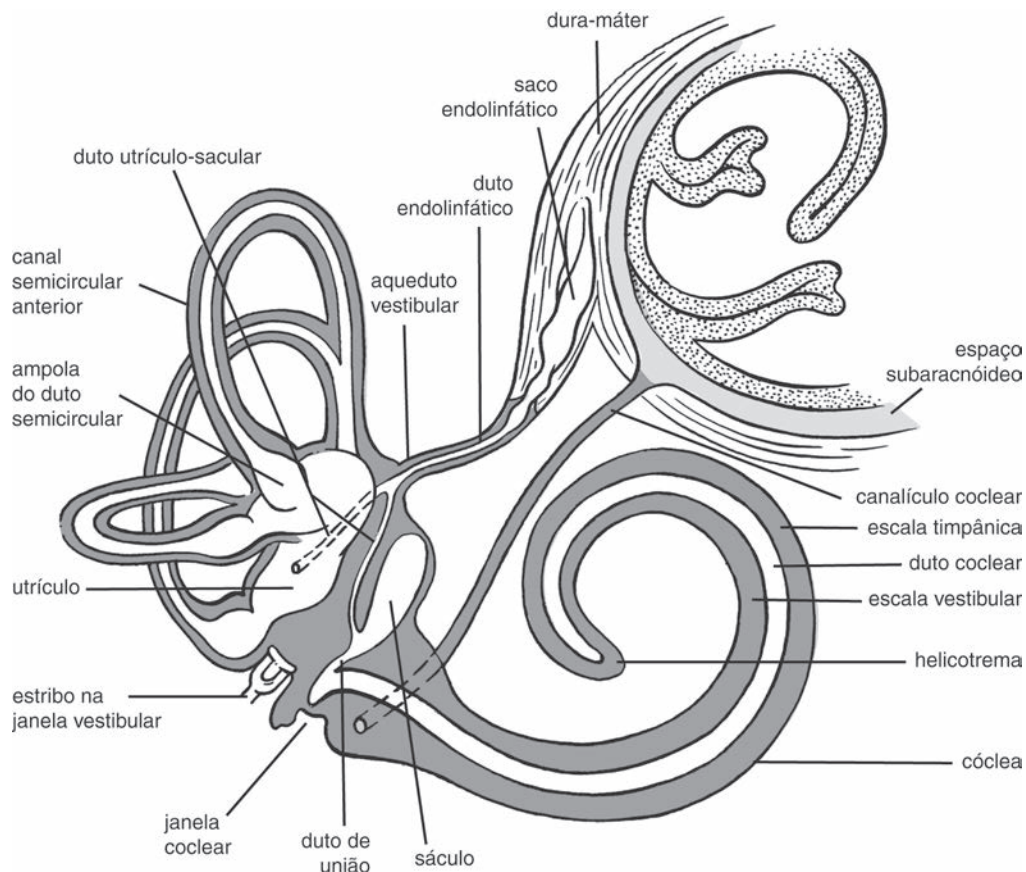


FIGURA 18.2 Ilustração esquemática do ouvido interno direito com suas conexões com a cavidade craniana, espaço intradural e espaço subaracnóideo (aspecto rostral). A cóclea (com seu conteúdo) está desenhada sem espiralamento para mostrar o helicotrema, estrutura na qual existe uma conexão aberta entre a escala vestibular e a escala timpânica. Observe em particular que o canalículo coclear se conecta com o espaço subaracnóideo, o qual contém líquido cerebrospinal (cinza claro), e com a escala timpânica. Perilinf (cinza escuro) preenche o espaço entre o labirinto membranoso e o labirinto ósseo. A outra conexão com a cavidade craniana é o aqueduto vestibular, que abriga partes do duto endolinfático e do saco endolinfático. As estruturas do labirinto membranoso que contêm endolinf estão mostradas em branco. A dura-máter, o duto utrículo-sacular, o duto de união, o sáculo, o utrículo e o estribo na janela vestibular também estão ilustrados.

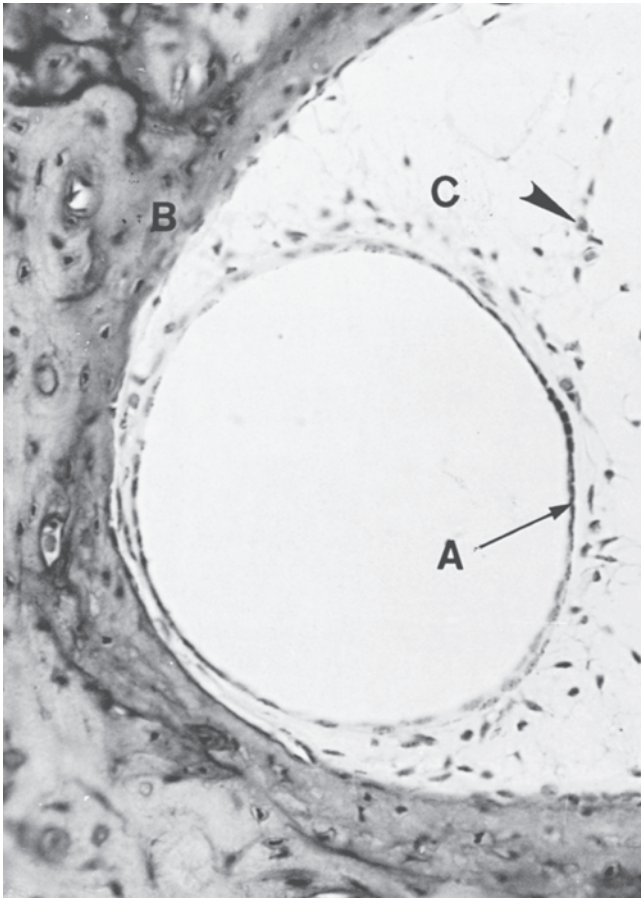


FIGURA 18.3 Canal semicircular (gato). O duto semicircular, um tubo membranoso revestido de epitélio (A), situa-se no interior do canal semicircular do labirinto ósseo (B). O espaço perilinfático (C) contém delicadas trabéculas de tecido conjuntivo (ponta de seta). Os espaços entre as trabéculas estão revestidos de mesotélio. Hematoxilina e eosina (x 400).

plasma, e seu principal cátion é o sódio. A perilinfa flui do espaço subaracnóideo através do canalículo coclear até o labirinto ósseo. O **aqueduto vestibular**, que consiste em um espaço que circunda o duto endolinfático, também contém perilinfa.

Labirinto membranoso

O **labirinto membranoso** compreende dutos semicirculares, utrículo, sáculo, duto coclear, duto endolinfático e saco endolinfático (Fig. 18.2). O labirinto membranoso é revestido de epitélio escamoso simples e preenchido com um líquido denominado **endolinfa**, que é mais viscoso do que a perilinfa. Em comparação com a perilinfa, a endolinfa contém níveis elevados de potássio e níveis baixos a mínimos de sódio. O perfil proteico da endolinfa é semelhante ao da perilinfa, mas diferente do perfil das proteínas encontradas no plasma. Acredita-se que as células epiteliais do vestibulo e da estria vascular, que serão descritas mais adiante neste capítulo, produzem endolinfa. O tecido conjuntivo subjacente ao epitélio do labirinto membranoso forma trabéculas delicadas (Fig. 18.3). As trabéculas abrangem o espaço perilinfático adjacente e fixam firmemente o labirinto membranoso suspenso ao periosteio da parede óssea.

O periosteio e os espaços entre as trabéculas são revestidos de células mesoteliais achatadas.

Dutos semicirculares

Os **dutos semicirculares** situam-se no interior dos canais semicirculares (Fig. 18.1). Uma extremidade de cada duto fica alargada, na forma de uma **ampola**. Os dutos são revestidos de epitélio escamoso simples. A conexão dos dutos com o utrículo está ilustrada na Figura 18.2.

Utrículo e sáculo

A parede medial do vestibulo apresenta duas depressões nas quais estão abrigados o **utrículo** (caudodorsal) e o **sáculo** (rostroventral) (Fig. 18.2). Duas partes do **duto utriculosacular** se estendem desde o utrículo e do sáculo, respectivamente, e convergem para formar o **duto endolinfático**, que termina como **saco endolinfático**. Parte do duto endolinfático situa-se no interior do **aqueduto vestibular**. O saco endolinfático localiza-se em parte no interior do **aqueduto vestibular** e em parte entre duas lâminas da dura. A função do saco é regular a pressão e o volume da endolinfa.

Duto coclear

O **duto coclear** está conectado ao sáculo por um pequeno duto, o **duto de união** (*ductus reuniens*), e termina como saco cego no ápice da cóclea. O duto coclear triangular situa-se entre dois compartimentos adicionais da cóclea (Fig. 18.4). O compartimento dorsal, ou **escala vestibular**, estende-se desde a região da **janela vestibular** (oval) até o ápice da cóclea, onde entra em confluência com o compartimento ventral, a **escala timpânica**, através de uma abertura denominada **helicotrema** (Fig. 18.2). A escala timpânica termina na **janela coclear** (redonda). O duto coclear está separado da escala vestibular pela **membrana vestibular** (membrana de Reissner) e da escala timpânica pela **membrana basilar** (Figs. 18.4 e 18.5). Escassas fibras de colágeno formam a membrana vestibular, que está revestida de epitélio escamoso simples nas duas superfícies. Membranas basais separam os epitélios do tecido conjuntivo. A membrana basilar está fixada à cóclea óssea externa por um **ligamento espiral**, e se estende até a **lâmina espiral** do modíolo. A membrana é composta de fibras de colágeno mergulhadas em substância fundamental homogênea; a membrana aumenta em espessura à medida que progride desde a janela coclear até o helicotrema. A largura da membrana basilar aumenta de maneira contínua desde a janela coclear, onde é mais estreita, até o helicotrema, onde é mais larga. No lado voltado para a escala timpânica, a membrana basilar é revestida de epitélio escamoso simples, enquanto o **órgão espiral** (órgão de Corti) está presente na superfície do duto coclear.

Estria vascular

A terceira parede do duto coclear (de forma triangular) contém a **estria vascular**, que contribui para a produção de endolinfa e regula seu conteúdo único de ferro (Figs. 18.4, 18.5 e 18.6). As células cuboides estratificadas da estria repousam diretamente sobre uma camada de tecido conjuntivo sem uma lâmina basal interveniente (Fig. 18.7). Os três tipos celulares epiteliais (células basais, intermediárias e marginais) têm aspecto similar à micros-

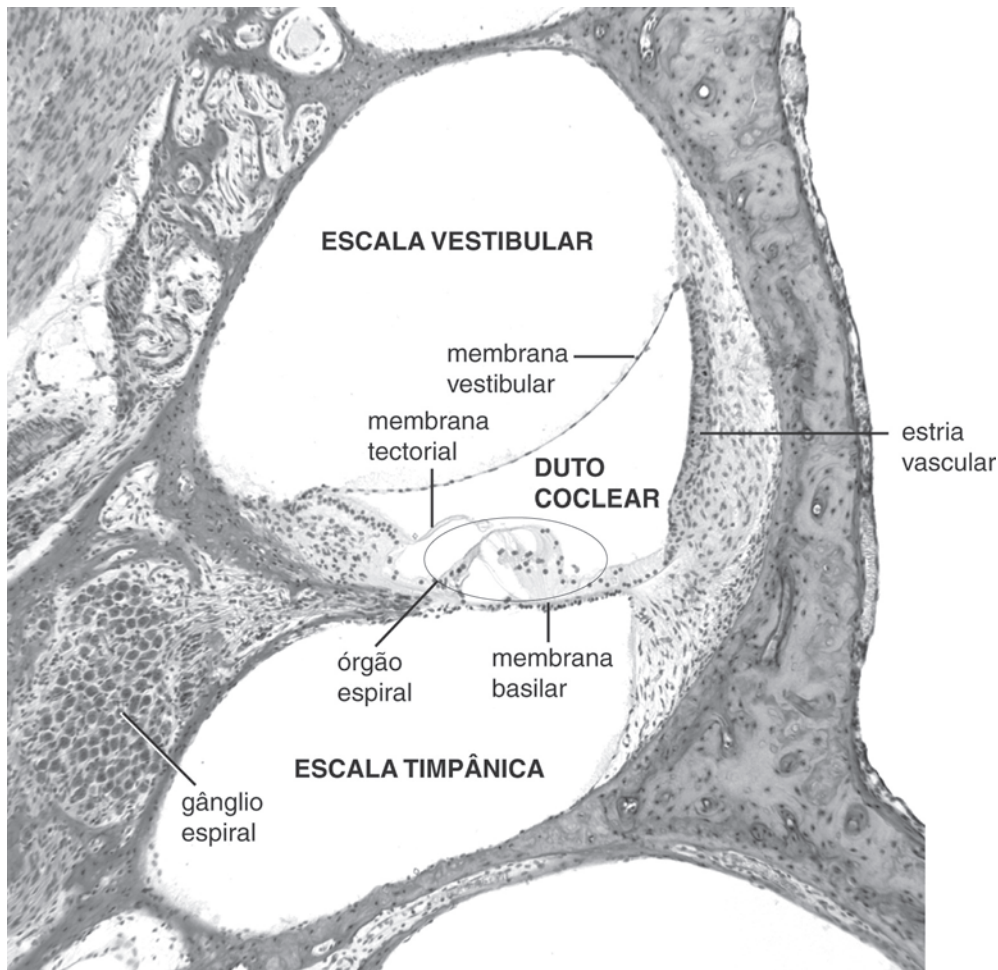


FIGURA 18.5 Secção através de um giro da cóclea com o modíolo à esquerda. A membrana vestibular separa a escala vestibular do duto coclear. A membrana tectorial situa-se sobre as células do órgão espiral (circulado), que estão localizadas acima da membrana basilar. Fibras nervosas do gânglio espiral enervam as células ciliadas do órgão espiral. Hematoxilina e eosina ($\times 75$).

do tipo II é cilíndrica e inervada em sua base tanto por terminações nervosas aferentes como eferentes. As terminações nervosas são ramos da porção vestibular do nervo vestibulococlear (nervo craniano VIII).

Um único cinocílio e cerca de 40 a 80 estereocílios estão presentes na superfície apical de cada célula ciliada. Na crista da ampola do duto semicircular lateral, o cinocílio de cada célula ciliada está orientado na direção do utrículo. Por outro lado, nos dutos semicirculares anterior e posterior, o cinocílio da célula ciliada está orientado para longe do utrículo. Cada cinocílio possui o arranjo de nove pares periféricos e um par central, que é típico de microtúbulos ciliados; contudo, o cinocílio da célula ciliada é incapaz de executar movimento independente. Os estereocílios estão dispostos em quatro ou cinco fileiras e se inclinam na direção do cinocílio, formando um feixe cuneiforme. O comprimento dos estereocílios aumenta progressivamente na direção da região da célula onde está localizado o cinocílio. A ponta de cada estereocílio está ligada ao estereocílio vizinho na fileira adjacente por uma fina fita proteica denominada **ligação entre pontas**, composta de caderina 23. No interior de cada estereocílio, vários filamentos de actina estão fixados em uma rede terminal complexa denominada **placa cuticular**.

A orientação dos estereocílios e o cinocílio solitário conferem a cada par celular uma polarização funcional. Sempre que os estereocílios se inclinam na direção do cinocílio, a fibra nervosa aferente em contato com a célula fica excitada. Por outro lado, o movimento na direção oposta provoca inibição da transmissão nervosa.

As células ciliadas sensitivas da crista da ampola se projetam para uma **cúpula** gelatinosa suprajacente. A cúpula faz contato com a parede oposta da ampola e realiza deflexão na direção do movimento da endolinfa de forma muito parecida com um diafragma elástico. Essa deflexão faz com que os feixes pilosos (estereocílios e cinocílio) se curvem; consequentemente, são gerados impulsos nervosos.

As **células de sustentação** do epitélio são altas e colunares com microvilosidades. Essas células sintetizam a matriz da cúpula e, portanto, contêm numerosas vesículas secretórias.

Máculas do utrículo e do sáculo

Dois órgãos receptores, a **mácula do utrículo** e a **mácula do sáculo** (mancha utricular e mancha sacular, respectivamente), situam-se de modo perpendicular entre si e estão localizados na parede lateral do utrículo e no assoalho do sáculo, respectivamente.

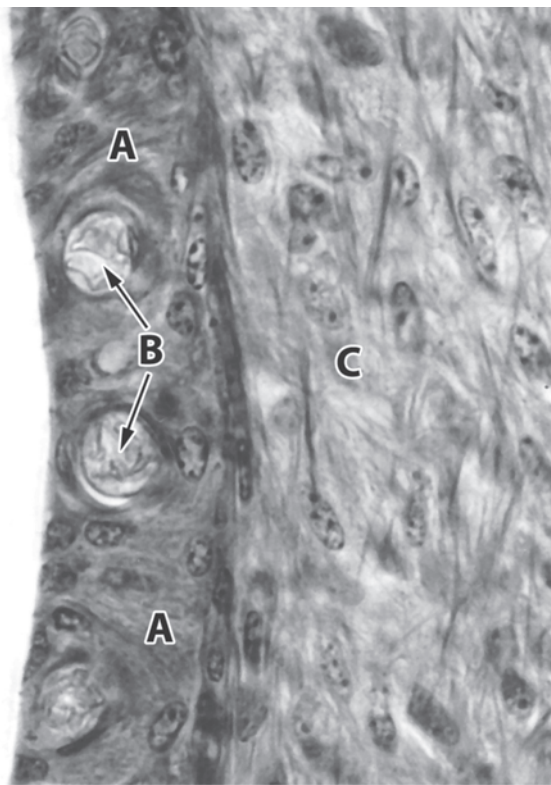


FIGURA 18.6 O epitélio da estria vascular (A) é atravessado por numerosos capilares (B) e repousa em tecido conjuntivo frouxo (C) (cobaia). Tricromo de Crossmon ($\times 600$).

O epitélio sensitivo das duas máculas repousa sobre tecido conjuntivo frouxo que contém vasos sanguíneos e nervos (Figs. 18.10 e 18.11). As células do epitélio sensitivo das máculas são essencialmente as mesmas da crista ampular, isto é, células sensitivas dos tipos I e II e células de sustentação (Figs. 18.10 e 18.11). O arranjo das células sensitivas difere entre as duas máculas. Na mácula do utrículo, o cinocílio de cada célula se volta na direção de uma faixa, a **estríola**, que divide a população de células sensitivas em dois grupos polarizados em sentidos opostos (Fig. 18.10). Na mácula do sáculo, as células ciliadas se polarizam de tal forma que o cinocílio de cada célula se orienta longe da estríola.

Feixes pilosos das células sensitivas das máculas penetram em uma massa gelatinosa suprajacente que contém cristais de carbonato de cálcio denominados **esteatocônios** (otólitos). Em conjunto, os feixes pilosos, o material gelatinoso e os esteatocônios formam a **membrana esteatoconial** (otolítica).

Mecanismo vestibular

Com a rotação da cabeça, a endolinfa flui através dos dutos semicirculares. Na ampola de cada duto, o movimento do líquido desloca a cúpula que, em seguida, flexiona os estereocílios subjacentes das células ciliadas da crista da ampola. Enquanto os estereocílios se dobras na direção do cinocílio, cada célula ciliada estimula de maneira crescente os impulsos nervosos. O estímulo nervoso diminui quando os estereocílios se dobras longe do cinocílio.

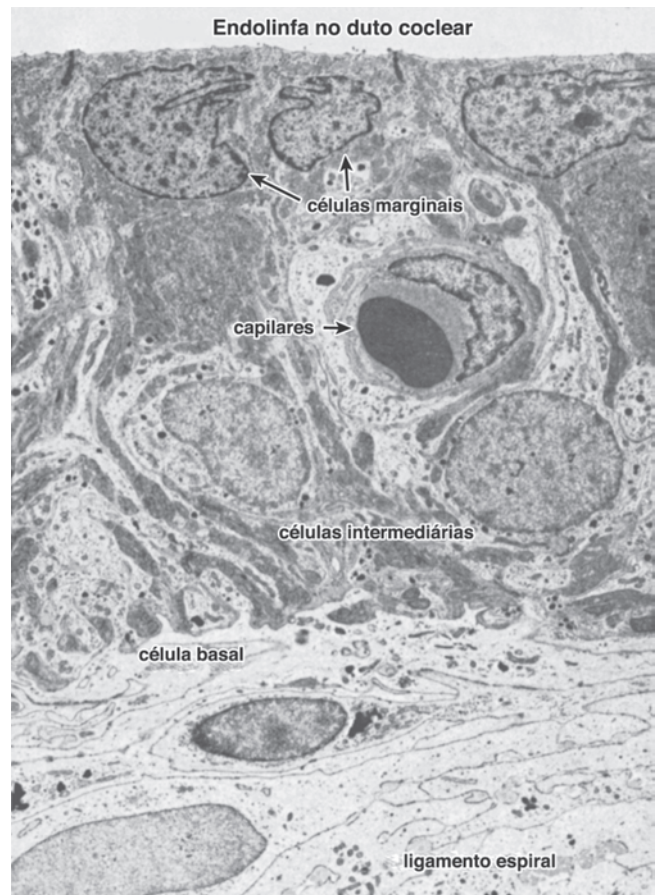


FIGURA 18.7 Três tipos celulares diferentes (marginal, intermediário e basal) circundam um capilar no epitélio da estria vascular (macaco-sagui). Micrografia eletrônica de transmissão ($\times 3.752$). (De Schuknecht HF. *Anatomy. In: Schuknecht HF, ed. Pathology of the Ear*. 2. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993:31.)

Os movimentos lineares da cabeça são detectados pelas máculas. À medida que a endolinfa se desloca no utrículo e no sáculo, os esteatocônios mudam de posição no material gelatinoso sobre o epitélio sensitivo, o que estimula as células ciliadas subjacentes.

Os impulsos nervosos provenientes das células ciliadas na crista ampular e nas máculas são transmitidos até o cérebro por meio de axônios do nervo vestibular, um ramo do VIII par do nervo craniano (nervo vestibulococlear).

Aparelho auditivo

O aparelho auditivo compreende o órgão da audição, que inclui a escala timpânica, a escala vestibular e o duto coclear. No interior deste, observa-se o órgão espiral epitelial, que atua na audição.

Órgão espiral (órgão de Corti)

A parte sensitiva do **órgão espiral** é uma estrutura complexa que repousa no lado da membrana basilar referente ao duto coclear (Figs. 18.4 e 18.5). Esse órgão receptor tem três compo-

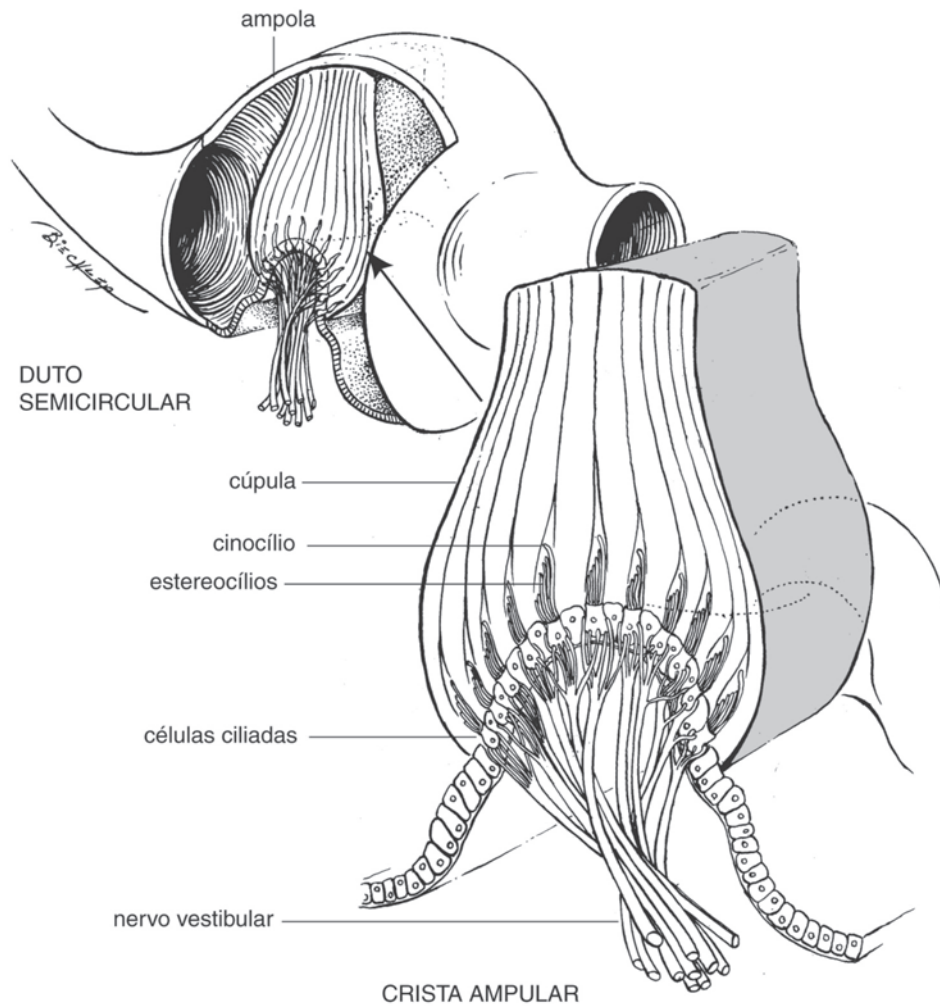


FIGURA 18.8 Ilustração esquemática da ampola do ducto semicircular, aberto para mostrar a crista ampular em seu interior. O desenho ampliado da crista mostra as células ciliadas abaixo da cúpula gelatinosa caliciforme. Cada célula ciliada possui um cinocílio e vários estereocílios de diferentes comprimentos na superfície apical. Processos do nervo vestibular contatam a região basal das células ciliadas.

nentes: (a) as células sensitivas que transformam a energia mecânica das vibrações sonoras em energia elétrica, (b) uma estrutura de sustentação para as células sensitivas e (c) os terminais nervosos aferentes e eferentes do nervo coclear, um ramo do nervo craniano VIII (Fig. 18.4).

Células sensitivas

As células sensitivas estão dispostas em dois grupos: as células ciliadas externas, que formam três ou quatro fileiras adjacentes às células do pilar externo; e as células ciliadas internas, que formam apenas uma fileira imediatamente fora das células do pilar interno.

As **células ciliadas externas** cilíndricas estão inclinadas na direção do túnel interno (Figs. 18.4 e 18.12). A partir do ápice de cada célula, um feixe de cerca de 100 estereocílios se projeta em um padrão em W (em alguns mamíferos, um padrão em V ou U). Os estereocílios de cada célula formam quatro ou cinco fileiras de altura crescente na direção do ligamento espiral. Assim, as células ciliadas externas ficam morfológicamente polarizadas

de forma muito parecida com as células ciliadas vestibulares. Os estereocílios mais longos estão incrustados na membrana tectorial. As pontas dos estereocílios estão conectadas às suas vizinhas adjacentes mais altas por meio da ligação entre pontas. Na base das células ciliadas externas, estão presentes algumas terminações nervosas aferentes e muitos terminais eferentes que contêm vesículas. Tanto as células ciliadas internas como as externas possuem fitas sinápticas, nas quais ocorrem sinapses aferentes.

As **células ciliadas internas** possuem forma de pera (i. e., piriformes). Cada célula possui cerca de 50 a 60 estereocílios que formam três fileiras paralelas retilíneas que aumentam em altura na direção do túnel interno. Os estereocílios não estão incrustados na membrana tectorial; entretanto, os estereocílios mais longos fazem contato com essa estrutura. Ligações entre pontas conectam os estereocílios das células ciliadas internas de maneira semelhante à observada nas células ciliadas externas. Em contraste com as células ciliadas externas, há muitos terminais nervosos aferentes e alguns terminais eferentes na base das células ciliadas internas.

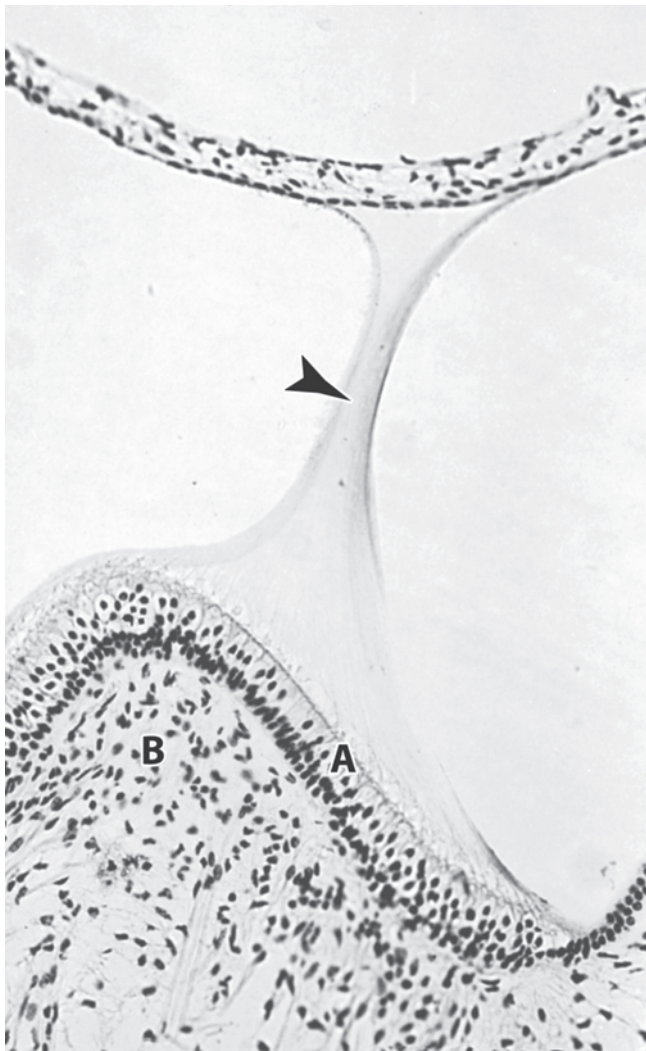


FIGURA 18.9 As células sensitivas e de sustentação (A) e o tecido conjuntivo subjacente (B) formam a crista ampular no interior da ampola. A cúpula gelatinosa (ponta de seta) no topo do epitélio se estende ao longo do lúmen da ampola até a parede oposta (cobaia). Hematoxilina e eosina (× 400).

Células de sustentação

As células de sustentação do órgão espiral são as células marginais, as células do pilar interno e externo, as células falângicas interna e externa, as células limitantes externas e as células de sustentação externa (Fig. 18.4).

As **células marginais** colunares repousam no **lábio timpânico** da borda (limbo) espiral, formando uma fileira solitária no lado interno das células ciliadas internas. As **células dos pilares interno e externo** revestem um espaço triangular proeminente, o **túnel interno** (túnel de Corti). Essas células possuem uma base ampla, que contém o núcleo, e um corpo alongado que comporta tonofilamentos que se espalham para formar a placa cuticular do ápice celular.

As **células falângicas interna e externa** (antigamente, as células externas eram conhecidas como células de Deiter) são células de sustentação que repousam sobre a membrana basilar e se estendem em sentido superior até sustentar a base das células ci-

liadas; em seguida, as células de sustentação emitem processos citoplasmáticos longos na direção da superfície. As células falângicas possuem um feixe de filamentos que origina-se na membrana celular basal e se estende até o ápice. Os processos falângicos se expandem até formar uma placa achatada presa às células ciliadas por complexos juncionais. As células ciliadas internas estão quase totalmente envoltas por células falângicas internas, ao passo que as células ciliadas externas estão circundadas de forma parcial pelas células falângicas externas. A superfície livre das células falângicas e das células ciliadas, com sua enorme rede terminal e junções intercelulares, forma a **lâmina reticular**. Esta estrutura faz com que a parte apical das células ciliadas permaneça rígida.

As células limitantes externas e as células de sustentação externa completam o componente celular do órgão espiral. A **célula limitante externa** (célula de Hensen) é muito alta e a presença de microvilosidades sugere que essas células podem estar envolvidas, até certo ponto, na absorção de líquido. Células limitantes externas estão separadas das células falângicas externas por um espaço, o **túnel exterior** (Fig. 18.12).

Células de sustentação externa (células de Claudius e de Böttcher) estão localizadas entre as células limitantes externas e a **proeminência espiral**, que consiste em uma projeção voltada para o ducto coclear. As células de sustentação são parecidas em suas características citoplasmáticas, embora seus tamanhos e formas variem. Grandes células cuboides (células de Claudius) revestem células basais menores (células de Böttcher). A função dessas células é desconhecida.

Membrana tectorial

A **membrana tectorial** é o revestimento do órgão espiral. Consiste em uma estrutura gelatinosa que contém glicoproteína e se estende desde a borda espiral sobre as células ciliadas (Figs. 18.4 e 18.5). A superfície inferior dessa membrana repousa nas pontas dos estereocílios mais altos em cada feixe das células ciliadas internas, enquanto os estereocílios mais altos das células ciliadas externas estão mergulhados na membrana. **Células interdentais**, situadas no local em que a membrana tectorial se fixa à borda espiral, secretam a substância geliforme da membrana.

Gânglio espiral

Neurônios bipolares no **gânglio espiral** da base do modíolo se projetam para as células ciliadas internas (células ganglionares espirais do tipo I) ou para as células ciliadas externas (células ganglionares espirais do tipo II) do órgão espiral (Fig. 18.4). Os neurônios do gânglio espiral se projetam na direção oposta para formar o nervo coclear, um ramo do nervo vestibulococlear (VIII nervo craniano).

Mecanismo auditivo

O som é composto de vibrações que comprimem o ar alternadamente e, em seguida, permitem que se expanda em ondas sucessivas. A onda sonora mais simples, um tom puro, é caracterizada por sua frequência e amplitude. Por extrapolação da audição humana, a frequência e a amplitude das ondas sonoras correspondem à percepção da agudeza e intensidade (volume) do som.

O ouvido constitui-se como um receptor das ondas sonoras no ar. O ouvido externo (i. e., orelha) captura as ondas sonoras com eficiência variável, dependendo do tamanho da aurícula. Em ma-

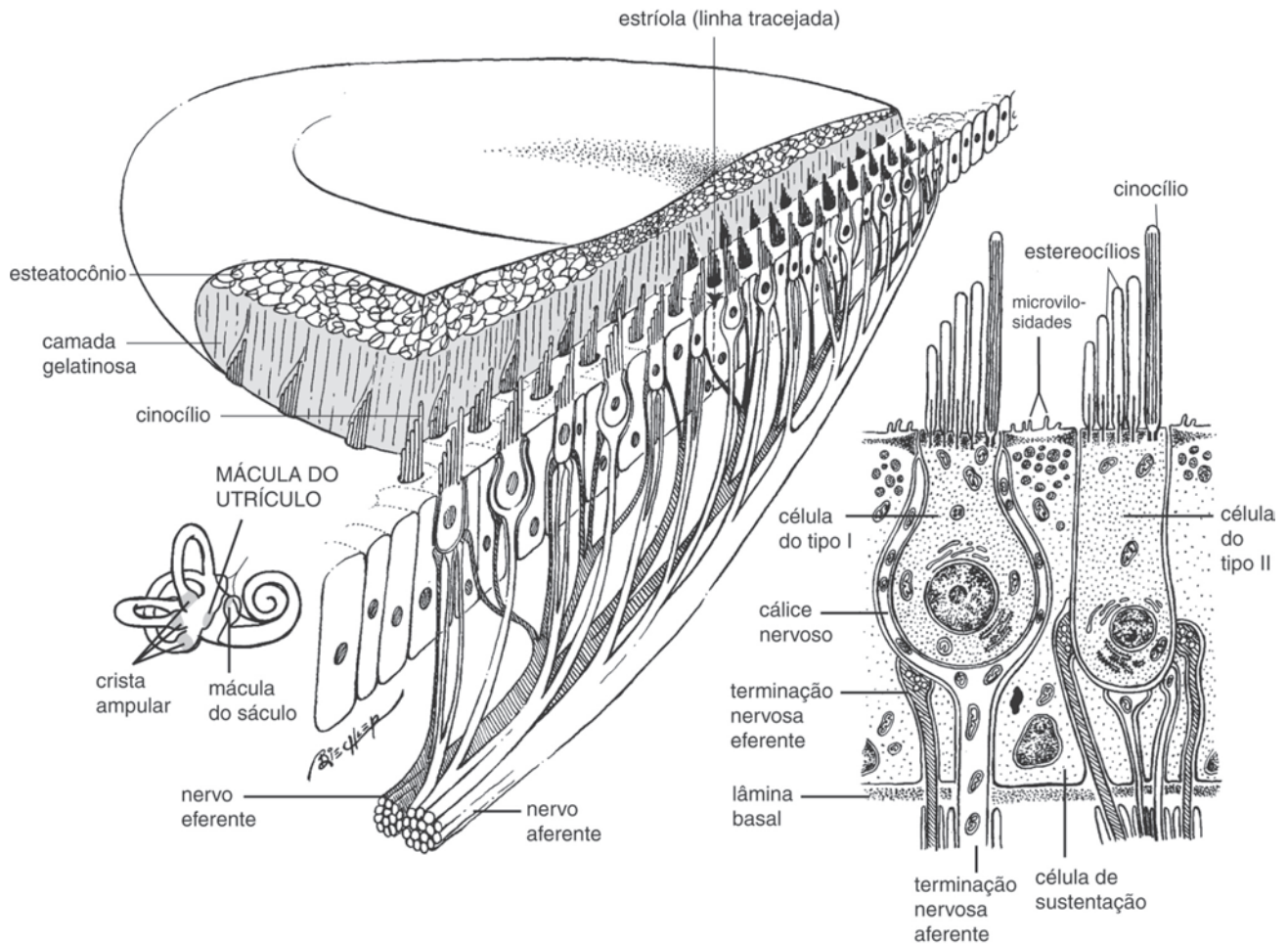


FIGURA 18.10 O desenho situado inferiormente à esquerda, representando o labirinto membranoso, indica a localização da mácula do utrículo, da mácula do sáculo e da crista ampular com sombreamento cinzento. O desenho esquemático maior da mácula utricular ilustra o epitélio sensitivo. A membrana esteatoconial foi seccionada e retirada para melhor ilustrar as células subjacentes. Os numerosos estereocílios e o cinocílio solitário de cada célula sensitiva formam um arranjo cuneiforme; cada cinocílio está voltado para a estríola, representada por uma linha tracejada. Observe a mudança na polarização morfológica das células sensitivas na estríola. As fibras nervosas aferentes estão em branco, enquanto as fibras nervosas eferentes estão representadas em cinza hachurado. No canto direito inferior, a ilustração esquemática da estrutura geral do epitélio sensitivo vestibular. A célula ciliada do tipo I exibe um colo com constrição e uma base arredondada, e está circundada quase por completo por um cálice nervoso. A célula do tipo II, mais cilíndrica, é enervada por dois tipos de terminações nervosas em forma de botão: aferentes vesiculadas de maneira esparsa (em branco) e eferentes ricamente vesiculadas (tracejadas). (Modificada e redesenhada segundo Lindemann HH. *Anatomy of the otolith organs*. *Adv Otorhinolaryngol* 1973;20:405.)

míferos, a sensibilidade da audição também está associada à capacidade de elevar ou fechar o ouvido externo (aurícula). Os animais elevam a orelha na tentativa de aguçar sua audição, ou cobrem o canal sonoro para que o som seja bloqueado.

O tímpano atua como transmissor da onda sonora – vibrações geradas desde o ar no meato acústico externo até o ouvido médio (Fig. 18.13). A ponte representada por martelo, bigorna e estribo transporta as vibrações através do ouvido médio até a perilínfa no lado medial da placa pedal do estribo. Além de transportar vibrações, o mecanismo do ouvido médio também protege o ouvido interno, não permitindo que essa parte receba energia demasiada ao atenuar a vibração em excesso.

As vibrações sonoras no ouvido médio são transferidas pela placa pedal do estribo através da janela vestibular até a perilínfa da escala vestibular e, finalmente, até a escala timpânica. De ma-

neira simultânea, as ondas de pressão empurram a membrana vestibular para a endolínfa no interior do duto coclear. Como resultado da pressão, a membrana basilar do lado oposto do duto coclear forma uma protuberância no interior da escala timpânica. Com a variação da temperatura no líquido do duto coclear, regiões da membrana basilar começam a vibrar com amplitudes máximas diferentes ao longo do duto. A vibração da membrana basilar faz as células ciliadas do órgão espiral entrarem em contato com a membrana tectorial suprajacente. Em última análise, o contato gera impulsos nervosos que avançam via ramo coclear do nervo vestibulococlear (nervo craniano VIII). A vibração residual no interior da escala timpânica é liberada através da janela coclear.

A variação na largura, na espessura e na elasticidade da membrana basilar permite uma **localização tonotópica**. Sons de baixa frequência fazem a membrana basilar vibrar na extremidade

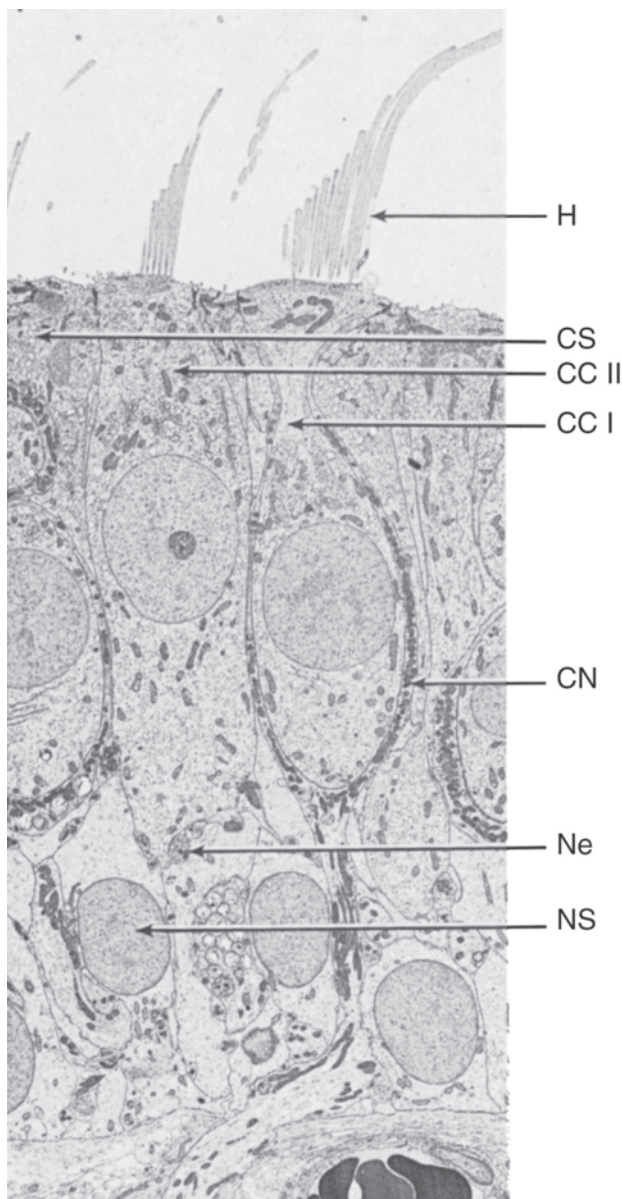


FIGURA 18.11 As células ciliadas sensíveis dos tipos I (CC I) e II (CC II) do epitélio da mácula do utrículo estão separadas por células de sustentação (CS). Estereocílios (H) de comprimento variável estão presentes na superfície das células ciliadas. Os núcleos (NS) das células de sustentação estão localizados na região basal do epitélio. Uma terminação nervosa eferente (Ne) está situada nas proximidades da superfície basal de uma célula sensível do tipo II. Uma célula do tipo I está circundada por um cálice nervoso aferente (CN) (gato). Micrografia eletrônica de transmissão ($\times 2.331$). (De Schuknecht HF. *Anatomy*. In: Schuknecht HF, ed. *Pathology of the Ear*. 2. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993:31.)

apical da cóclea, ao passo que altas frequências provocam vibração na região próxima à janela coclear.

Em amplitudes de baixa vibração, apenas as células ciliadas externas são estimuladas. Em amplitudes maiores, também são ativadas as células ciliadas internas. A estimulação das células ciliadas externas resulta na determinação da intensidade sonora (volume), enquanto a estimulação das células ciliadas internas resulta na determinação da frequência (agudeza).

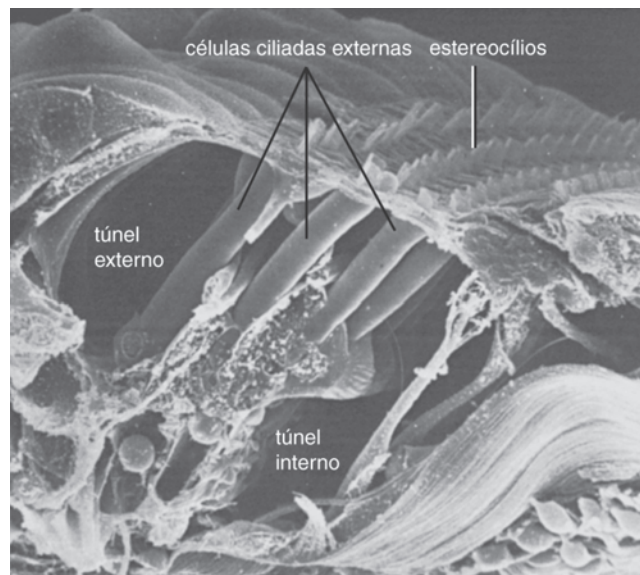


FIGURA 18.12 Células ciliadas externas com fileiras de estereocílios em sua superfície apical estão indicadas nesta micrografia eletrônica de varredura de parte do órgão espiral. (De Weiss L, ed. *Cell and Tissue Biology, a Textbook of Histology*. 6. ed. Baltimore: Urban & Schwarzenberg, 1988:1118.)

O local de transdução da energia mecânica em sinais elétricos parece ser a ponta dos estereocílios das células ciliadas, onde a corrente dos receptores ingressa na célula sensível em resposta ao deslocamento do grupo de cílios. Acredita-se que as ligações entre pontas e os canais iônicos situadas na membrana plasmática que reveste as extremidades terminais dos estereocílios estejam envolvidas na transdução. Quando empurradas na direção excitatória, as ligações entre pontas são esticadas, e os canais iônicos na membrana terminal do estereocílio ficam no estado aberto. Os canais se fecham quando o estereocílio é empurrado na direção oposta. As correntes iônicas regulam a liberação do neurotransmissor na sinapse aferente localizada na base da célula ciliada. A velocidade da resposta das células ciliadas é maior do que em qualquer outra célula receptora sensível, inclusive neurônios. O resultado consiste em sinais elétricos que são transferidos para o cérebro via fibras nervosas aferentes.

A função das fibras nervosas eferentes na base das células ciliadas ainda não ficou esclarecida por completo. A enervação pode ter uma função reguladora em ambientes ruidosos, os quais permitem a filtração de sons indesejáveis, com enfoque em determinado som. Acredita-se também que o sistema eferente desempenhe algum papel nas emissões otoacústicas (EOAs), ou o registro de um tom que se irradiou até o canal auditivo desde o ouvido interno em resposta a um estímulo sonoro. Atualmente, EOAs constituem o teste diagnóstico mais importante para determinar o estado do ouvido interno em seres humanos, em particular em bebês e crianças pequenas. A existência das EOAs em animais foi comprovada em várias espécies, mas os resultados dos testes diagnósticos não estão em concordância.

A perda da audição pode estar relacionada a qualquer condição que interfira com a condução sonora através das estruturas do ouvido. Infecções do ouvido externo ou interno, alterações nos ossos do ouvido médio ou problemas que afetam a transmissão dos impulsos podem, sem exceção, afetar a audição.

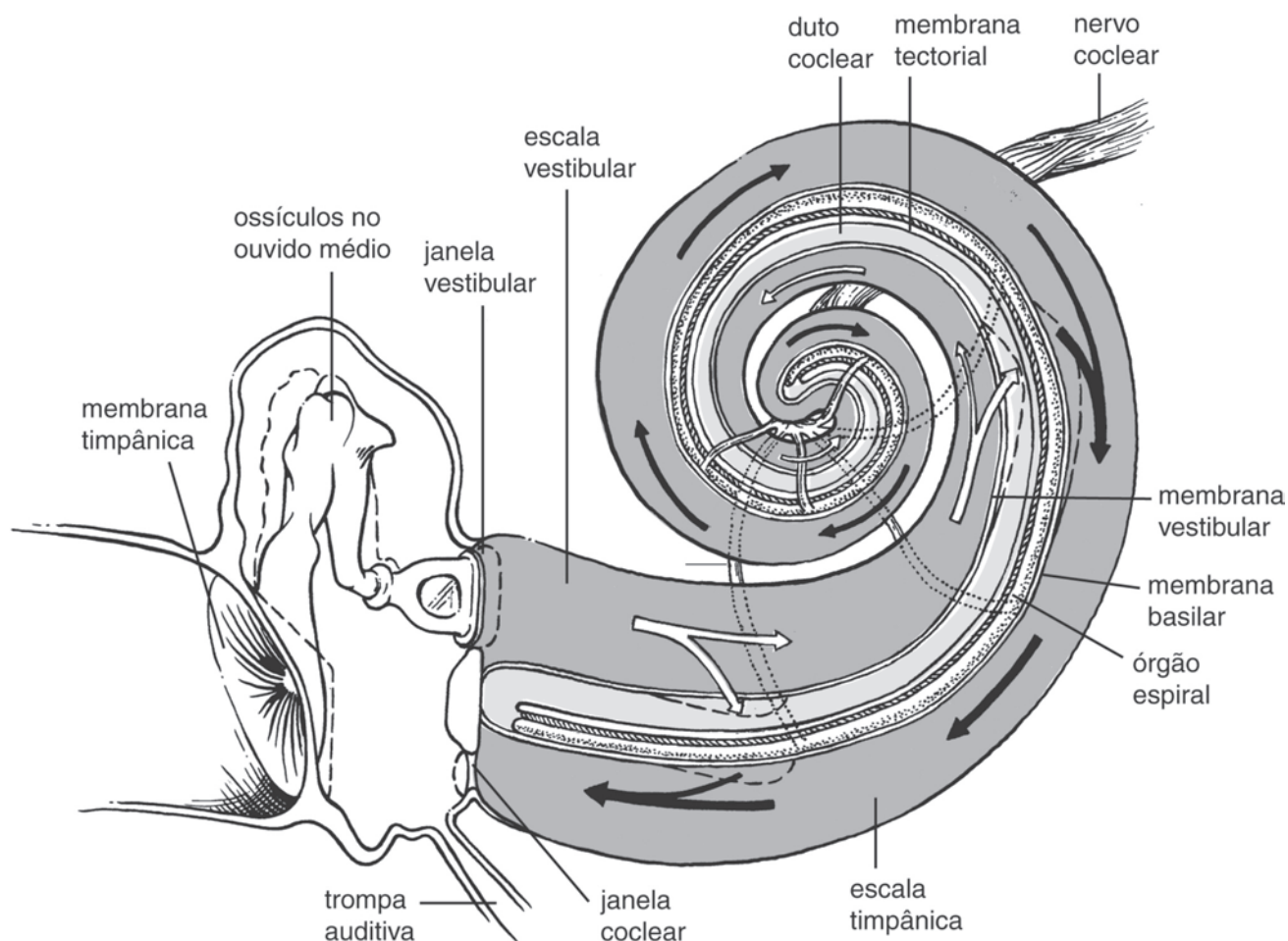


FIGURA 18.13 Diagrama esquemático dos eventos da transmissão sonora no ouvido. A cóclea foi “desenrolada” para que o processo pudesse ser visualizado com mais facilidade. Ondas sonoras colidem com a membrana timpânica, fazendo com que ocorra vibração. Os ossículos auditivos vibram em uníssono; a amplitude da posição dos ossículos auditivos está indicada por linhas tracejadas. A placa pedal do estribo se move para dentro e para fora da janela vestibular, provocando mudanças na pressão do líquido no interior da escala vestibular. A perilinfa (em cinza escuro) ocupa a escala vestibular e a escala timpânica, enquanto a endolinfa (em cinza claro) ocupa o ducto coclear. A espessura das setas brancas na escala vestibular e das setas pretas na escala timpânica indica maior (seta espessa) ou menor (seta fina) pressão no líquido. Considerando que o líquido é incompressível, as mudanças de pressão provocam distorção das membranas vestibular e basilar. A deflexão da membrana basilar empurra as células ciliadas do órgão espiral para a membrana tectorial suprajacente, gerando impulsos nervosos no nervo coclear. Ondas sonoras curtas (alta frequência, agudas) afetam a base da cóclea, enquanto ondas longas (baixa frequência, graves) afetam o ápice da cóclea. As ondas também podem se deslocar em torno do helicotrema no ápice da cóclea. O impacto das ondas na membrana timpânica secundária que reveste a janela coclear faz essa membrana se movimentar para dentro e para fora em fases opostas à janela vestibular.

LEITURAS SUGERIDAS

- Békésy GV. Zur Theorie des Hörens; die Schwingungsform der Basilarmembran. *Physik Zeits* 1928;29:793.
- Berry MM, Standring SM, Bannister LH. Auditory and vestibular apparatus. In: Williams PL, ed. *Gray's Anatomy*. 38th Ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1995:1367.
- Couloigner V, Teixeira M, Sterkers O, et al. The endolymphatic sac: its roles in the inner ear. *Med Sci (Paris)* 2004;20(3):304.
- Erway LC, Mitchell SE. Prevention of otolith defect in pastel mink by manganese supplementation. *J Hered* 1973;64:111.
- Fay RR. *Hearing in Vertebrates: A Psychophysics Databook*. Winnetka, IL: Hill-Fay Associates, 1988.
- Flock Å. The ear. In: Weiss L, ed. *Cell and Tissue Biology. A Textbook of Histology*. 6th Ed. Baltimore: Urban & Schwarzenberg, Inc., 1988:1107.
- Flock Å, Wersäll J, eds. Cellular mechanisms in hearing. *Proceedings of Nobel Symposium* 63. *Hear Res* 1986;22:1.
- Flottorp G. Pure-tone tinnitus evoked by acoustic stimulation: the idiophonic effect. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1953;43:396.
- Flottorp G, Foss I. Development of hearing in hereditarily deaf white mink (Hedlund) and normal mink (Standard) and the subsequent

- deterioration of the auditory response in Hedlund mink. *Acta Otolaryngol* (Stockh) 1979;87:16.
- Foss I. Development of hearing and vision, and morphological examination of the inner ear in hereditarily deaf white Norwegian Dunkerhounds and normal dogs (black and dappled Norwegian Dunkerhounds). Master's thesis. Ithaca, NY: Cornell University, 1981.
- Foss I, Flottorp G. A comparative study of the development of hearing and vision in various species commonly used in experiments. *Acta Otolaryngol* (Stockh) 1974;77:202. 28
- Friedmann I, Ballantyne J. *Ultrastructural Atlas of the Inner Ear*. London: Butterworths & Co., 1984.
- Gacek RR. Efferent innervation of the labyrinth. Clinical review. *Am J Otolaryngol* 1984;5:206.
- Hudspeth AJ. How the ear's works work. Review article. *Nature* 1989; 341:397.
- Kemp DT. Stimulated acoustic emissions from within human auditory system. *J Acoust Soc Am* 1978;64:1386.
- Kimura RS. Distribution, structure, and function of dark cells in the vestibular labyrinth. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1969;48: 542.
- Lagardre F, Chaumillon G, Amara R, et al. Examination of otolith morphology and microstructure using laser scanning microscopy. In: Secor DH, Dean JM, Campana SE, eds. *Recent Developments in Fish Otolith Research*. Columbia, SC: University of South Carolina Press, 1995:7.
- Metz O. The acoustic impedance measured on normal and pathological ears. *Acta Otolaryngol* (Stockh) 1946;(Suppl 63):1.
- Osborne MP, Comis SD, Pickles JO. Morphology and cross linkage of stereo-cilia in the guinea-pig labyrinth examined without the use of osmium as a fixative. *Cell Tissue Res* 1984;237:43.
- Pitovski DZ, Kerr TP. Sodium- and potassium-activated ATPase in the mammalian vestibular system. *Hearing Research* 2002;171(1-2):51.
- Probst R. Otoacoustic emissions: an overview. In: Pfaltz CR, ed. *New Aspects of Cochlear Mechanics and Inner Ear Pathophysiology*. *Adv Otorhinolaryngol* 1990;44:1.
- Rabinowitz J. Les effets physiologiques du bruit. *Recherche* 1991; 22(229):178.
- Raphael Y, Altschuler RA. Structure and innervation of the cochlea. *Brain Res Bull* 2003;60:397.
- Ross MH, Romrell LJ, Kaye GI. Ear. In: Ross MH, Romrell LJ, Kaye GI, eds. *Histology: A Text and Atlas*. 3rd Ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995:768.
- Schuknecht HF. Anatomy. In: Schuknecht HF, ed. *Pathology of the Ear*. 2nd Ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1993:31.
- Thalmann R, Thalmann, I. Source and role of endolymph macromolecules. *Acta Otolaryngol* 1999;119(3):293.
- Tortora GJ, Grabowski SR. Auditory sensations and equilibrium. In: Tortora GJ, Grabowski SR, eds. *Principles of Anatomy and Physiology*. 7th Ed. New York: HarperCollins College Publishers, 1993:487.
- Zwislocki J. Theorie der Schneckenmechanik. *Acta Otolaryngol* (Stockh) 1948;(Suppl 72):1.



Índice remissivo

- α-actinina, 84
- Abomaso, 190, 194
- Absorção e descarboxilação de precursores aminados, 309, 318
- Acetilcolina, liberação de, 84
- Acidófilo(s), 2, 302
- Ácidos ribonucleicos mensageiros (mRNAs), 7
- Ácino, 24, 27f, 161f, 162, 163f
 - hepático, 205f, 206
- Adeno-hipófise, 300-303, 301f-304f
 - pars distalis* da, 301-302, 301f-303f
 - pars intermedia* da, 302-303, 305f
 - pars tuberalis* da, 301f, 303, 304f
 - partes da, 300-303, 301f-304f
- Aderências focais, 16
- Adipócitos
 - multiloculares, 34, 34f
 - perissinusoides, 205
 - uniloculares, 33f, 33-34
- Adrenalina, 315, 315f
- Agentes
 - endógenos, 135
 - exógenos, 135
- Aglutinação, 63
- Agranulócitos(s), 63
- Agrecano(s), 44
- Alantoâmnio, 280
- Alantocório, 280
- Albúmen, 277
- Alça de Henle, 219q, 220-222, 221f-223f
 - ramo ascendente grosso da, 221-222, 223f, 228-229
 - ramos delgados da, 219q, 220-221, 222f
- Aldosterona, 311, 313
- Alvéolo(s), 24, 27f, 161f, 163-164, 164f-167f, 177
 - da glândula mamária, 340-342, 341f
- Âmnio, 279
- Ampola, 262, 264, 265f-266f
- Anáfase do ciclo celular, 13, 14f
- Anágeno, 333, 334f
- Anastomose(s) arteriovenosa(s), 125-126
- Anéis fibrosos cardíacos, 130, 130f
- Anel fibroso, 58, 58f
- Anestro, 271, 274, 274f
- Angiogênese, 123
- Angiotensina
 - I, 313
 - II, 227, 313
- Angiotensinogênio, 313
- Ângulo iridocorneal, 357-358, 357f
 - drenagem venosa do, 358
 - ligamento pectinado do, 357, 357f
 - malha trabecular do, 357f, 358
- Anisocitose, 63
- Antígeno(s), 135
 - células apresentadoras de, 136f, 136-137
 - receptores de, 135, 135f
- Antro, 257f, 258, 259f
- Aparelho
 - auditivo, do ouvido interno, 370-374, 374f-375f
 - espinal, 94
 - justaglomerular, 226, 227f
 - das células, 226, 227f
 - do rim, 318
 - lacrimal, 361, 362f
 - vestibular, do ouvido interno, 368-370, 371f-374f
- Apócrino(as),
 - glândulas sudoríparas, 334-335, 335f
 - modo de secreção, 29, 29f
- Apoptose, 14
- APUD (captura e descarboxilação dos precursores aminados),
 - células, 24, 160, 309, 318
- Aquaporina(s), 228-229
- Aqueduto vestibular, 366f, 367
- Área
 - central da retina, 359
 - cribrosa, 351
 - de trocas gasosas, no pulmão, 162-165, 163f-167f
- Arginina vasopressina (AVP), 303
- Artéria(s), 120-121, 121f-122f
 - arqueadas, 224, 225f
 - brônquicas, 166
 - da polpa branca, 149, 150f
 - elásticas, 118, 120, 122f

- interlobulares, 224, 225f
- musculares, 118, 119f, 120-121, 122f
- penicilares, 150
- pulmonares, 165-166
- trabeculares, do baço, 149-150, 150f
- Arteríola(s), 118, 122, 122f-123f
 - aferentes, 224, 225f
 - da polpa, 150
 - eferentes, 224, 225f
 - hepáticas interlobulares, 202f, 204
- Articulação(ões), 58-59, 58f-60f
 - cartilaginosa, 58, 58f
 - da falange, 60f
 - descrição de, 58
 - fibrosa, 58
 - função das, 58
 - sinovial, 58-59, 59f-60f
- Ascendentes, *vasa recta*, 225, 226f
- Astrócitos, 98-99, 99f
 - fibrosos, 98, 99f
 - protoplasmáticos, 98, 99f
- Ativina, 306
- Atresia, 261, 261f
 - cística, 261, 261f
 - folicular, 261, 261f-262f
- Átrio(s), 163
 - das aves, 168, 168f
- Atrofia dos músculos esqueléticos, 86
- Autofagossomo(s), 9
- Ave(s)
 - bolsa cloacal das, 140, 140f
 - sistema digestivo das, 208-210, 209f-210f
 - sistema reprodutivo das fêmeas, 275-277, 276f
 - sistema respiratório das, 167-168, 168f
 - tegumento das, 347-349, 348f-349f
- Axônios, 94, 96
 - eferentes, 104
- Axoplasma, 94
- Baço, 147-151, 148f-150f
 - cápsulas do, 147-148
 - diferenças entre espécies, 151
 - nervos do, 150
 - polpa branca do, 148-149, 149f-150f
 - polpa vermelha do, 148, 148f-149f
 - vasos linfáticos do, 150
 - vasos sanguíneos do, 149-150, 150f
 - tecido de sustentação do, 147-148
 - zona marginal do, 149, 149f-150f
- Bainha(s)
 - da raiz dérmica, do folículo piloso, 329, 329f-330f
 - da raiz epitelial interna, do folículo piloso, 329, 329f-330f
 - de mielina, 101-104, 102f-105f
 - epitelial de Hertwig, 180
 - externa, da raiz epitelial, do folículo piloso, 329, 329f-330f
 - linfáticas periarteriais (BLPAs), 148-149, 149f-150f
 - macrofágica pericapilar, 150, 150f
- Banda
 - A, 82
- H, 83
- I, 82
- Barreira
 - hematoaérea, 165
 - hematoencefálica, 115
 - hematonervosa, 105
 - hematorraquidiana, 115
 - hematotesticular, 236
 - hematotímica, 142
- Basófilo(s), 65, 72, 302
- Bastonete(s), 359
 - células de, bipolares, 359
- Bexiga, 230-231, 231f
- Biossíntese da tiroglobulina, 309f
- Blastocisto(s), 279
- BLPAs. ver Bainhas linfáticas periarteriais (BLPAs)
- Bochechas, 172-173, 173f
- Bolsa
 - cloacal, das aves, 140, 140f
 - gutural, 365
- Botão periosteal, 52
- Brônquio(s), 161f, 161-162
 - das aves, 168, 168f
 - extrapulmonares, 160, 161f
 - primários, 160
- Bronquíolo(s), 162, 161f-162f
 - respiratório, 162-163, 163f-164f
 - terminais, 162-163, 163f-164f
- Bulbo, 343
 - dendrítico, 156
 - sináptico terminal, 94
- Ca-ATPase, 229
- Cadela(s)
 - mudanças cíclicas no endométrio em, 272
 - mudanças no epitélio vaginal em, 274-275, 274f-275f
 - placentação em, 294f-295f, 294-296
- Caderina(s), 15
- Calcitonina, 309
- Cálices endometriais, 267, 289, 290f
- Call-Exner, corpos de, 259, 258f
- Calmodulina, 80
- Calo(s)
 - externo, 57
 - interno, 57
- Camada(s)
 - da epiderme, 323-325, 325f-326f
 - epitelial granular, do folículo piloso, 329, 329f-330f
 - epitelial pálida, do folículo piloso, 329, 329f-330f
 - reticular, da derme, 328
 - subendotelial, 118
- Câmara
 - anterior do bulbo, 350
 - posterior do bulbo, 350
 - vítrea, 351
 - vítrea do bulbo, 351
- Canal(is)
 - anal do intestino grosso, 201, 201f
 - cartilaginosos, 53, 54f

- central, 49, 49f, 112, 114f, 125
- de Havers, 49f, 50
- de Volkmann, 49f, 50
- perfurantes, 49f, 50
- Canalículo(s)
 - biliares, 203, 204f
 - intracelular, 188
 - lacrimais, 361
- Capilar(es), 118, 122-125, 123f-127f
 - aéreos, nas aves, 168
 - contínuos, 123f-125f, 124
 - embainhados, 150, 150f
 - fenestrados, 123f, 124, 125f
 - redes capilares peritubulares formadas por, 224-225
 - glomerulares, 211f, 215-216, 216f
 - linfáticos, 131-132, 131f-132f
 - terminal, 150, 150f
- Cápsula(s), 27
 - de Bowman, 216f-218f, 217-218
 - do baço, 147-148
 - do fígado, 201-202, 202f
 - glomerular, 216f-218f, 217-218
- Captura e descarboxilação de precursores aminados (APUD), células, 24, 160, 309, 318
- Capuz acrossômico, 239
- Cariorrexe, 14
- Cartilagem, 43-46, 44f-46f
 - articular, 48, 58, 59f-60f
 - células da, 43-44, 44f
 - classificação da, 44f, 44-45
 - desenvolvimento da, 45-46
 - elástica, 45, 45f
 - hialina, 44f, 45
 - matriz da, 40f, 44
 - nutrição da, 46
 - vomeronasal, 158
 - zonas de, 58, 59f
- Carúncula(s), 267, 267f, 282, 289, 292f
- Casco(s)
 - de equinos, 342-345, 343f-345f
 - de ruminantes, 345f, 345-346
 - de suínos, 345f, 345-346
 - muralha do, 343-345, 343f-345f
- Castanha, 346, 347f
- Catágeno, 333, 334f
- Cavidade
 - bochechas, 172-173, 173f
 - dentes, 177-181, 177f-181f
 - hipofisária, 301, 301f
 - nasal, 153-157, 154f-158f
 - oral, 172-181, 172-181f
 - lábios, 172, 172f
 - língua, 174f-176f, 174-177
 - palato duro, 173, 173f
 - palato mole, 174
 - pericárdica, 130
 - pulpar, 178
 - região cutânea da, 153-154, 154f
 - região olfatória da, 156-157, 157f-158f
 - região respiratória da, 154-155, 155f
 - timpânica, 364, 365f
- Célula(s), 1-16
 - adventícias, 76
 - amácrinas, 359
 - apresentadoras de antígeno, 136f, 136-137
 - APUD, 24, 160, 309, 318
 - argentafins, 189, 318
 - argirofílicas, 189
 - B, 135, 135f-136f, 137
 - basais, 20, 155-156
 - binucleadas, 292
 - bipolares
 - dos bastonetes, 359
 - dos cones, 359
 - caliciformes, 20, 21f, 24, 154, 160, 196, 197f
 - centroacinares, 207, 208f
 - ciliadas, 154
 - externas, do ouvido interno, 371, 374f
 - internas, do ouvido interno, 371
 - tipo I, 368
 - tipo II, 368-369
 - citoesqueleto das, 10-12, 11f-12f
 - citosol nas, 6
 - claras, 335
 - colunar indiferenciada, 196
 - cromafins, 315, 315f
 - da cartilagem, 43-44, 44f
 - da granulosa, 258, 318
 - da matriz pilosa, 329, 330f
 - da teca, 258
 - interna, 306, 318
 - de Böttcher, 372
 - de Claudius, 372
 - de Deiter, 372
 - de Hensen, 372
 - de Kupffer, 204, 204f
 - de Langerhans, 322-323, 325f
 - de Leydig, 306, 319
 - de memória, 135
 - de Merkel, 108, 321-322, 324f
 - de Müller, 359
 - de Purkinje, 111, 113f
 - de revestimento ósseo, 47
 - de Schwann, 100-101, 101f-102f
 - de Sertoli, 236-237, 236f-237f, 319
 - de sustentação, do ouvido interno, 368f, 372, 374f
 - dendríticas, 136f, 136-137
 - foliculares, 136-137, 136f
 - interdigitantes, 136f, 137
 - intersticiais, 136f, 137
 - do glomo, 317
 - do sistema imunológico, 134-137, 135f-136f
 - do tecido conjuntivo, 32-37, 32f-37f
 - adipócitos, 33-34, 33f-34f
 - fibroblastos, 32-33, 33f
 - fibrócitos, 32, 33f
 - frouxos, 37
 - macrófagos, 35f-36f, 35-36

- mesenquimatosas, 32, 32f
- pericitos, 34
- pigmentares, 36, 37f
- plasmócitos, 36, 36f
- reticulares, 33, 33f
- efetoras, 135
- em escova, 155
- endócrinas, 189, 299, 316f-317f, 316-319
 - da placenta, 319
 - do coração, 318
 - do ovário, 318-319
 - do testículo, 319
 - granulares, 128
 - intersticiais, 234-235, 235f, 261, 262f, 319
- enterocromafins, 189
- enteroendócrinas, 189, 196, 198f, 318
- ependimárias, 99-100, 100f
- epiteliais
 - alveolares, 164, 166f
 - escamosa(s), 164, 164f
 - foliculares, 306, 307f-308f, 308, 318
 - granulare(s), 164, 166f
 - mucosas, 154
 - não ciliadas, 20
 - serosas, 155
 - reticulares, 136, 140, 141f
- epitelioides, 35
 - perineurais, 105
 - táteis, 321-322, 324f
- escuras, 335
- especializadas da placenta, 285
- espermatogênicas, 237
- estromais, 136
- exócrinas bronquiolares, 162
- extraglomerulares mesangiais, 226, 227f
- falângicas do ouvido interno, 372, 374f
- foliculares, 257, 257f-258f
- germinativas primordiais (CGPs), 257
- gigantes multinucleadas, 35, 36f
- gliais radiais, 359
- granulares, 226, 227f
 - acidofílicas, 196, 198f
- granulosas, 111
- gustativas, 176
- horizontais, 359
- inclusões, 12
- intercaladas, 223
- internas ciliadas, do ouvido, 371
- intersticiais, 306, 319
 - do testículo, 234-235, 235f
- justaglomerulares, 226, 227f
- justaglomerulares do rim, 318
- linfócitos, 135-136, 135f-136f
- M, 143, 144f
- macrolécitos, 275
- mastócitos, 34-35, 34f
 - de tecido conjuntivo, 34-35
 - mucoso, 34
- membrana celular, 2-4, 3f
- mesangiais extraglomerulares, 226, 227f
- mesenquimatosas, 32, 32f
- migratórias, 160
- mioepiteliais, 29, 29f
- mononucleares, 292
- mucosas do colo, 188, 188f
- na medula óssea, 66-74, 67f-68f, 70f-74f
- natural killer* (NK), 135
- neuroendócrinas, 160
- núcleo das, 4f-5f, 4-6
- olfatórias neurosensitivas, 156
- organelas das, 6f-9f, 6-10
- organização de, para formação de tecidos e órgãos linfáticos, 137, 138f
- ósseas, 46-48, 47f
- osteoprogenitora, 47
- oxinticopépticas, 209, 209f
- parafoliculares, 307f, 309
- parietais, 188, 188f
- pequenas intensamente fluorescentes (PIF), 106
- perineurais, 105
- peripolares, 217, 218f
- peritubulares, 235
- PIF, 106
- pigmentares, 36-37, 37f
- pilosas,
 - tipo I, 368
 - tipo II, 368-369
- plasmócitos, 36, 36f, 135
- principais, 188, 188f, 223, 310-311f
- procarióticas, 1
- quimioceptoras, 176
- reticulares, 33, 33f, 75-76, 136, 146f, 192
 - epiteliais, 136, 140, 141f
- satélites, 82
- secretórias, 154
- sensitivas, do ouvido interno, 368f, 371, 374f
- SNED, 318
- sustentaculares, 128, 156, 236-237, 236f-237f, 306, 319
- T helpers*, 135
- tecidos formados com, 14-16, 15f-16f
- telolécito, 275
- trofoblástica binucleada, 285
- tronco hematopoéticas (CTHs), 70, 70f
 - na medula óssea, 70, 70f
- veladas, 137
- visão geral, 1, 2f
- Cimento, 178, 178f
 - acelular, 178, 178f
 - celular, 178, 178f
 - fibras de cimentoalveolares (de Sharpey), 178
- Cementoblasto(s), 178
- Centríolo(s), 10
- Centro organizador do microtúbulo (COMT), 10
- Centrômero(s), 13, 14f
- Cerebelo, 111-112, 111f-113f
- Cérvix, 268-269, 269f
 - estrutura histológica da, 268-269

- Chifre(s), 112, 347
- Ciclo
- celular, 13-14, 14f
 - das células sustentaculares, 236, 237f
 - do ácido cítrico, 10
 - estral, 270-275, 272f-275f
 - estrogênios no, 270
 - fases do, 271
 - gonadotropinas hipofisárias no, 270
 - mudanças cíclicas do endométrio no, 271-273, 272f-273f
 - progesterona no, 270
 - piloso, 332-333, 334f
- Cinetócoro, 13
- Cintura coriônica, 289
- Circulação da placenta, 284f, 284-285
- Círculo arterial principal, 356
- Circulus arteriosus major*, 356
- Cisternas terminais, 84
- Citocinas, 135
 - da hematopoese, 70, 70f
- Citocinese, do ciclo celular, 13, 14f
- Citócrino, modo de secreção, 29
- Citoesqueleto, 10-12, 11f-12f
 - filamentos intermediários no, 12
 - microfilamentos no, 11-12, 12f
 - microtúbulos no, 10-11, 11f
- Citologia, 1-16
- Citoplasma, 1
 - no corpo celular do neurônio, 92-93, 93f
- Citoqueratina, 17
 - filamentos de, 22
- Citosol, 1, 6
- Citotrofoblasto(s), 283f, 285
- Classificação do tecido epitelial, 18, 19f
- Clatrina, 7
- Claudina, 15
- Clitóris, 270
- Cloaca, de aves, 277
- Colágeno(s)
 - de conexão e fixação, 38
 - FACIT, 37
 - formador de fibrilas, 37, 38f
 - gliais, 98
 - formador de folheto, 37
 - ligamentos, 42
 - tendões, 38f, 42
 - transmembranosos, 38
- Colecistocinina, 207
- Coluna(s)
 - cinzenta dorsal, 112
 - cinzenta ventral, 112
 - retais, 201
- Complexo(s)
 - areolar-glandulares, 281f, 286, 287f
 - basal da coroide, 355
 - de Golgi, 259
 - e transporte vesicular, 7-9, 7f-9f
- Comunicação
- celular, 16
 - neuronal, 96-98
- Concepto, 279
- Condroblasto(s), 43, 44f
- Condrocito(s), 43-45, 44f,
- Condroitina-4-sulfato, 40, 40f
- Condução saltatória, 103
- Cone(s), 359
 - de corte, 57, 57f
 - de fechamento, 57, 57f
- Conexões, 16
- Conjuntiva, 361, 362f
- Contração do músculo
 - cardíaco, 89
 - esquelético, 84, 86
 - liso, 80
- Coração, 129f-130f, 129-131
 - capilares linfáticos do, 131-132, 131f-132f
 - células endócrinas do, 318
 - dutos coletores do, 132, 132f
 - endocárdio, 129, 129f
 - epicárdio, 130
 - miocárdio, 129-130, 130f
 - pericárdio, 130
 - vasos sanguíneos do, 131
- Cordão(ões)
 - medulares, 145f, 146
 - umbilical, 280
- Cordas tendíneas, 129
- Cório, 327f, 327-328, 343
 - coronariano, 343-344
 - frondoso, 281
 - laminar, 343
 - liso, 281
 - perióplico, 343
- Córnea, 350, 351f-352f, 353
 - epitélio anterior da, 351, 352f
 - epitélio posterior da, 352f, 353
 - estroma da, 352, 352f
 - lâmina limitante posterior da, 352f, 352-353
 - membrana basal subepitelial da, 352, 352f
 - membrana de Descemet da, 352f, 352-353
 - substância própria da, 352, 352f
- Coroa, 177
- Coroide, 350, 351f, 353f-354f, 353-355
 - camada coriocalilar da, 353f, 355
 - camada supracoróideia da, 353f, 354
 - camada vascular da, 353f, 354
 - complexo basal da, 355
 - tapete lúcido da, 353f-354f, 354-355
- Corona*
- ciliaris*, 355
 - radiada, 259, 259f
- Corpo(s)
 - apoptóticos, 14
 - canosos do pênis, 252, 253f
 - carotídeo, 128, 128f, 317
 - celular, 96
 - citoplasma do, do neurônio, 92-93, 93f
 - cíclico, 319
 - ciliar, 350, 351f, 355f, 355-356

- camada vascular do, 355-356
- humor aquoso do, 356
- da gravidez, 319
- de Dohle, 64
- de Howell-Jolly
- de Russell, 36, 36f
- de Weibel-Palade, 120, 121f
- densos, do músculo liso, 80, 81f
- hemorrágico, 261
- lamelares, 164
- lúteo da gravidez, 319
- lúteos, 257, 257f, 261-262, 263f-264f, 318-319
- multivesiculares (CMVs), 8
- residual, 8f, 9
- vítreo, 351f, 360-361
- Corpora*
 - arenacea*, 306
 - nigra*, 357
- Corpus*
 - albicans*, 262
 - luteum graviditas*, 319
- Corpúsculo(s)
 - bulbosos, 108, 108f
 - de Barr, 5, 92
 - de Hassall, 140, 142f
 - de Pacini, 108, 108f, 208
 - lamelares, 108, 108f, 208
 - renal(is), 214-218, 216f-218f
 - cápsula glomerular dos, 216f-218f, 217-218
 - estrutura dos, 215, 216f
 - mesângio, 216f, 216-217
 - salivares, 142-143, 143f
 - táteis
 - encapsulados, 108, 108f
 - não encapsulados, 108, 108f
 - tímicos, 140, 142f
- Córtex, 140, 141f, 361
 - adrenal
 - externo, 311
 - interno, 311
 - cerebelar, 110-111, 110f-111f
 - do túbulo, 343, 344f
 - dos linfonodos, 145, 145f
 - dos ovários, 257-262, 258f-264f
 - renal, 213, 214f-215f
- Corticosterona, 311, 313
- Corticótrofo(s), 302
- Cortisol, 311
- Cortisona, 311
- Costâmero(s), 84
- Cotilédono(s), 281f, 282, 289, 292f
- Cotransportador
 - de NaCl, 229
 - de NaK₂Cl, 229
- Coxins digitais, 345-346, 346f-347f
- Creatina fosfoquinase, 83
- Crescimento
 - apositional, 46
 - intersticial, 46
- Cripta(s)
 - carunculares, 282
 - de Lieberkühn, 195-196, 195f
- Crista(s), 9, 9f
 - ampular do ouvido interno, 368-369, 371f-373f
 - epidérmicas, 328
 - reticulares, 192, 193f
- Cristalino, 360, 360f
 - cápsula do, 360, 360f
 - epitélio do, 360, 360f
 - fibras do, 360, 360f
- Cromátides, 13, 14f
- Cromátides-irmãs, 13, 14f
- Cromatina(s), 4f, 4-5
 - fibras de, 5
 - sexual, 5, 5f, 92
- Cromatólise, 93
- Cromóforos, 302
- Cumulus oophorus*, 259, 259f
- Cúpula, 369
- Dendrito(s), 93-94, 93f-94f
- Densidade pós-sináptica, 97
- Dente(s), 177-181, 177f-181f
 - braquiodontes, 177, 177f
 - desenvolvimento de, 179-181, 179f-181f
 - estrutura dos, 177-179, 178f-179f
 - hipsodontes, 177, 177f
- Dentição. ver Dente(s)
- Dentina(is), 178
 - interglobular, 178, 179f
 - intertubular, 178
 - peritubular, 178
 - túbulos, 178
- Depósitos de glicogênio, 12
- Depressões
 - retais, 201
 - revestidas, 8, 8f
- Derme, 327f, 327-328
- Desenvolvimento do folículo ovariano, 257-260, 258f-260f
- Di-iodotirosina, 308
- Diacinese, 238
- Diáfise, 48, 50f
- Diafragma
 - da fenda, 217, 217f
 - das membranas fetais, 280f
- Diestro, 271-272, 272f
- Dineína, 13
- Discos
 - intercalados, 87, 88f
 - membranosos, 359
 - pilosos táteis, 322
- Distrofina, 84
- Divertículo
 - suburetral, 231
 - ventricular, 187, 187f
- Divisão
 - celular, 13-14, 14f

- de maturação, 238
- mensageiros, 4
- Dúctulos eferentes, 245, 245f
 - diagrama esquemático dos eventos perdidos, 375f
 - membrana timpânica do, 364, 365f
- Duodeno, 194, 195f
- Dura-máter, 113, 114f
 - craniana, 113, 114f
 - espinal, 113
- Duto(s)
 - alveolares, 161f, 163, 163f-164f
 - biliares, 203, 204f
 - coclear, do ouvido interno, 366f, 367, 368f-369f
 - coletor(es), 132, 132f, 219q, 222-224, 223f-225f
 - renal, 229
 - da glândula mamária, 341f, 342
 - deferente, 247-248, 247f-248f
 - epidimário, 245-247, 246f
 - estriados, 26, 28f
 - excretório, 26-27, 28f
 - intercalados, 26, 28f, 207, 208f
 - interlobulares, 26, 28f, 208, 209f
 - lactífero lobar, da glândula mamária, 341f, 342
 - lobares, 26, 28f
 - nasolacrimal, 361
 - pancreático, 208, 209f
 - acessório, 208, 209f
 - salivar, 181
 - secretórios, 26, 28f
 - semicirculares do ouvido interno, 365f-366f, 367
 - utrículossacular, 367
 - vomeronasal, 157-158, 158f
- Ectoderma, 18, 19f, 279
- Edema endometrial, 267
- Eixo hipotálamo-adeno-hipofisário, 305-306
- Elastina, 39
- Elaunina, 39
- Eleidina, 22
- Elemento pré-sináptico, 93f, 97
- Elipsoide, 150, 150f, 359
- Embriologia, 279-280, 280f
- Embriótrofo, 282
- Eminência mediana, 301, 301f
- Emissões otoacústicas (EOAs), 374
- Endocárdio, 129, 129f
- Endocitose, 8, 8f
- Endócrina(o)(s)
 - glândulas, 24, 24q
 - órgãos. ver Órgãos endócrinos
 - tecidos, 298-299, 316f-317f, 316-319
- Endoderma, 279, 280f
- Endométrio, 265-267, 266f-268f
 - fase degenerativa do, 272-273
 - fase regenerativa do, 272
 - mudanças cíclicas do, 271-273, 272f-273f
- Endomísio, 83
- Endomitose, 75
- Endonêurio, 105
- Endossomo(s)
 - inicial, 8
 - tardios, 8
- Endóstio, 50
- Endotélio(s), 118
 - corneal, 352f, 353
 - vascular, 119-120, 121f
- Endotendíneo, 38f, 42
- Enteroceptores, 108
- Enteroendócrinas, 189, 196, 198f, 318
- Eosinófilo(s), 64f, 64-65
- Epicárdio, 130
- Epiderme, 321-327, 322f-327f
 - descrição de, 321, 323f
- Epidídimo, 245f-246f, 245-247
 - dutos epididimários do, 245-247, 246f
 - dúctulos eferentes do, 245, 245f
- Epífise(s), 48, 50f
- Epimísio, 83, 84f
- Epinefrina. ver Adrenalina
- Epinêurio, 105
- Epiquera, 347
- Epitélio(s), 17-30
 - anterior, da córnea, 351, 352f
 - características do, 17-18, 18q, 19f
 - ciliar, 355, 355f
 - colunar
 - estratificado, 20f, 23, 23f
 - pseudoestratificado, 19f-21f, 20
 - simples, 19, 19f-21f
 - conjuntival, 361
 - cuboide
 - estratificado, 20f, 23, 23f
 - simples, 19, 19f-21f
 - de transição, 19f-20f, 20-22, 22f
 - do cristalino, 360, 360f
 - do plexo coroide, 100, 115
 - escamoso
 - estratificado, 19f-20f, 22f, 22-23
 - não queratinizado, 22f, 22-23
 - queratinizado, 22f, 22-23
 - simples, 18-19, 19f-21f
 - espermato gênico, 235
 - estrutura microscópica do, 18-23, 19f-23f
 - externo do esmalte, 180, 180f
 - glandular, 23-29, 24q, 25f-29f. ver Glândula(s)
 - interno do esmalte, 180, 180f
 - iridal, 356f, 357
 - olfatório, 156, 157f
 - parietal, 217-218
 - pigmentar da retina (EPR), 358, 358f
 - posterior da córnea, 352f, 353
 - pseudoestratificado, 19-22, 19f-22f
 - respiratório, 154, 155f-156f
 - sensitivo, 23
 - simples, 18
 - superficial, 18-23, 19f-23f
 - vaginal, mudanças cíclicas do, 273-275, 274f-275f
- Epitendíneo, 42
- Ereção peniana, 254-255
- Ergot, 346, 347f

- Eritrócito(s), 62f, 62-63
 crenados, 63
 tamanho dos, 62-63
- Eritropoese, 72f, 72-73
- Eritropoetina, 72
- Escala
 timpânica, 367
 vestibular, 367
- Esclerótica, 350-351, 351f
- Escroto, 339
- Esfíncter(es)
 músculo. ver Músculo esfíncter
 pré-capilar, 125
- Esmalte
 cristas de, 179
 do dente, 177-178, 178f
 epitélio externo do, 180, 180f
 epitélio interno do, 180, 180f
 interprismático, 177, 177f
 órgão do, 180, 180f
 pregas de, 179
 prismas do, 177
- Esôfago, 184q, 184-186, 185f
 características do, 184, 184q
- Espaço(s)
 de Bowman, 216f-217f, 217
 de Fontana, 357
 intermembranoso, 9, 9f
 perilinfático, 366
 perissinusoide de Disse, 204
 perivascular, 114, 115f
 subaracnoide, 113, 114f
 urinário, 216f-217f, 217
- Espermatócito(s)
 primários pré-leptóteno, 237
 secundários, 238
- Espermatocitogênese, 237, 238f-239f
- Espermatogônias
 A, 237, 238f-239f
 B, 237, 238f-239f
- Espermatozoide(s), 239-240, 241f
 glândulas hospedeiras de, 277
- Espermiacção, 236
- Espermiogênese, 237-239, 240f
- Espinal
 dura-máter, 113
 medula, 112, 114f
- Espinhas dendríticas, 94, 94f
- Esplancnopleura, 280
- Esponjosas primárias, 52f, 55, 56f
- Esqueleto cardíaco, 130
- Estágio(s)
 de zigóteno, 238
 do ciclo espermatogênico, 242f
- Estômago, 186-194, 186f-194f
 diferenças no, entre espécies, 187f, 189
 do ruminante, 189-194, 191f-194f
 região da glândula
 cardíaca do, 187, 189f
 fúndica do, 187-189
 gástrica própria do, 187-189
 pilórica do, 187f, 189, 190f
 túnica mucosa do
 região glandular da, 187-189, 188f-190f
 região não glandular da, 186, 187f
- Estrato
 basal, 20f, 22, 22f, 191, 323, 325f
 cavernoso, 155, 157f
 compacto, 196
 córneo, 22, 22f, 190, 323f, 325, 326f
 disjunto, 23, 323f-324f, 325
 espinhoso, 22, 22f, 190-191, 192f, 323, 326f
 esponjoso, 129, 129f
 externo, 343
 granuloso, 22, 22f, 190, 192f, 259, 259f, 324, 326f
 interno, 343-344, 345f
 lúcido, 22, 22f, 323f-324f, 324-325
 médio, 343
- Estria vascular, do ouvido interno, 367-368, 368f-370f
- Estríola, 370, 373f
- Estro, 271-272, 272f, 274, 274f
- Estrogênio(s), 306, 318
 no ciclo estral, 270
- Estroma, 26-27, 312f, 352
 do fígado, 201-202, 202f
 do testículo, 233-235, 234f-235f
 iridal, 356, 356f
- Estrutura
 geral dos órgãos tubulares, 171f, 171-172
 tridimensional da interface entre tecidos maternos, na
 placentação, 281f, 282
- Eumelanina, 321
- Exoceloma, 280, 280f
- Exocitose, 7
- Exteroceptor(es), 108
- Fagocitose, 8
- Fagolisossomos, 9
- Faringe, 184
- Fáscia aderente, 88, 90f
- Fascículo(s) nervoso(s), 105, 105f
- Fase
 acrossômica, 238-239
 de ceratoialina, 330
 de diplóteno, 238
 de Golgi, 238
 de maturação, 239
 do capuz, 238
 paquíteno, 238
- Fator(es)
 α de necrose tumoral (TNF- α), 70
 β transformador do crescimento (TGF- β), 70
 estimuladores de colônia (CSF), 70
- Feixe atrioventricular, 130
- Fenda
 de filtração do diafragma, 217, 217f
 sináptica, 93, 97
- Feomelanina(s), 321

- Fibra(s)
- aferentes, 104
 - argentafins, 38, 39f
 - argirofílicas, 38, 39f
 - cementoalveolares, 178
 - da bolsa nuclear, 109, 109f
 - da cadeia nuclear, 109, 109f
 - de colágeno, 37-38, 38f
 - de condução cardíaca, 130
 - de condução de impulso, 89, 90f
 - de cromatina, 5
 - de Purkinje, 130
 - de Sharpey, 42, 50, 51f, 178
 - do cristalino, 360, 360f
 - do músculo esquelético
 - classificação de, 86
 - lentas, 86
 - rápidas, 86
 - vermelhas, 86
 - do tecido conjuntivo, 37-40, 38f-40f
 - de colágeno, 37-38, 38f
 - elásticas, 39, 39f-40f
 - reticulares, 38-39, 39f
 - elásticas, 39, 39f-40f
 - nervosa, 104
 - perfurantes, 42, 50, 51f
 - pilosas, 328
 - reticulares, 27, 38-39, 39f
 - somáticas, 104
 - viscerais, 104
 - zonulares, 360, 361f
 - dos olhos, 360, 361f
- Fibrilas
- de colágeno, 37, 38f
 - formador de fibrila, 37, 38f
 - formador de folheto, 37
 - transmembranosas, 38
 - gliais, 98
- Fibrilina, 39
- Fibroblasto(s), 32, 33f
- Fibrocartilagem, 45, 46f
- Fibrócito(s), 32, 33f
- Fibronectina, 39
- Fígado, 201-206, 202f-205f
 - cápsula do, 201-202, 202f
 - dutos biliares do, 203, 204f
 - estroma do, 201-202, 202f
 - irrigação sanguínea do, 203-205, 204f-205f
 - linfa no, 205
 - lóbulo hepático, 205, 205f
 - lóbulo portal do, 205-206, 205f
 - parênquima do, 202-203, 203f
 - unidade anatômica do, 205, 205f
 - unidades funcionais do, 205-206, 205f
 - vasos linfáticos do, 205
- Filamento(s)
- de citoqueratina, 22
 - de desmina, 84
 - gliais, 98
 - intermediários,
 - do músculo liso, 80
 - do músculo esquelético, 82
 - no citoesqueleto, 12
- Filopódios, 11-12
- Fímbrias, 265
- Fise, 48, 52f
- Fissura mediana ventral, 112, 114f
- Fixação materno-fetal e destino dos tecidos maternos, no
 - nascimento, 281f, 282
 - camadas teciduais da barreira inter-hemal materno-fetal, 282, 283f
- Focinho, 337-338, 338f
- Folículo(s)
- compostos, 331
 - de Graaf, 257f, 258-260, 259f-260f
 - diferenças de, entre espécies, 331-332, 331f-332f
 - estruturas do, 328-330, 330f-331f
 - formação do, 328-329
 - maturo, 258, 260f
 - ovariano, desenvolvimento do, 257-260, 258f-260f
 - piloso(s), 328-333, 330f-334f
 - primário, 257f-258f, 258-259, 328f, 330
 - primordial, 257, 258f
 - secundário, 257f-258f, 258, 331
 - simples, 331
 - sinusais, 332, 333f
 - táteis, 332, 333f
 - terciário, 257f, 258-260, 259f-260f
 - tipos de, 328f, 330-332, 332f-333f
 - tiroidiano, 308, 308f
- Formação em *rouleau*, 63
- Fosfolípídio(s), na membrana celular, 3, 4f
- Fosforilação oxidativa, 10
- Fundo, 187
- Funículo
- dorsal, 112, 114f
 - lateral, 112, 114f
 - ventral, 112, 114f
- Fusos
- neuromusculares, 109, 109f
 - neurotendíneos, 108f, 190
- GAGs, 58, 59
- Gânglio(s), 100f, 106
 - autônômicos, 101f, 106
 - espiral, do ouvido interno, 368f, 372
 - sensitivos, 100f, 106
- Glande peniana, 253, 254f
- Glândula(s), 23-29, 25f-29f, 24q
 - acessórias, 248-251, 249f-251f
 - acinares, 24, 24q, 25f, 27f
 - ramificadas simples, 24q, 24-25, 25f
 - simples, 24, 24q, 25f, 27f
 - adrenal(is), 311-316, 312f-315f
 - córtex da, 311-315, 312f-314f
 - medula, 315f, 315-316
 - alveolares, 24, 24q, 25f, 27f
 - alveolares ramificadas, 24q, 24-25, 25f
 - alvéolos da, 340-342, 341f
 - anais, 201, 339

- brônquicas, 162
- bucais, 173
- bulbouretrais, 251, 251f
- características
 - gerais das, 181
 - morfológicas das, 24q, 24-27, 25f-28f
- cardíacas, 187, 189f
- carpais, 338
- ceruminosas, 336
- ciliares, 337, 337f
- circum-anais, 339-340, 340f
- classificação das, 24q, 24-29, 25f-29f
- composta, 24q, 24-27, 28f
- cutâneas, 333-335, 334f-335f
- da casca, 277
- de Brunner, 197
- de Harder, 361
- descrição de, 340, 341f
- do saco anal, 339, 340f
- dutos da, 342
- endócrinas, 24, 24q
- exócrinas, 24, 24q
 - simples, 24, 24q, 25f-26f
- extraepiteliais, 24, 24q
- gustativas, 175, 175f, 183
- hospedeiras dos espermatozoides, 277
- intestinais, 195f, 195-196
 - submucosas, 189
- intraepiteliais, 24, 24q
- labiais, 172
- lacrimais, 361, 362f
- linguais, 183
- maiores, 181
- mamárias, 340-342, 341f
 - interstício da, 342
 - involução da, 342
- mandibular, 181-182, 182f
- menores, 181, 183, 184f
- molar, 183
- mucosas, 27, 28f
- multicelulares, 24, 24q
- olfatórias, 156-157
- palatinas, 173-174
- paratireóidea, 309-311, 311f
- parótidas, 181, 182f
- pilóricas, 189, 190f
 - região das, do estômago, 187f, 189, 190f
- pineal, 306-307, 307f
- pituitária, 300-306, 301f-305f
- proventriculares, 209, 209f
- ramificadas simples, 24-25, 24q, 25f
- salivares, 181-183, 182f-184f
 - maiores, 181
 - menores, 181, 183, 184f
 - molar, 183
 - parótida, 181, 182f
 - sublingual, 182-183, 183f
 - zigomática, 183, 184f
- sebáceas, 333-334, 334f
- serosas, 27, 28f
- simples, 24-25, 24q, 25f-27f
- sublingual, 182-183, 183f
- submucosas, 171-172, 184, 194, 195f, 197, 198f, 199, 210
- sudoríparas, 334-335, 335f
 - merócrinas, 335, 335f
- supracaudal, 340, 341f
- tarsais, 337, 337f
- teto, 342
- tiróidea, 307-309, 307f-310f
- traqueais, 160
- tubular(es)
 - compostas, 24q, 26, 28f
 - enoveladas simples, 24, 24q, 25f-26f
 - ramificadas simples, 24, 24q, 25f, 27f
 - retas simples, 24, 24q, 25f-26f
- tubuloacinar(es)
 - composta, 24q, 26, 28f
 - simples, 24q, 25
- tubuloalveolares simples, 24q, 25
- unicelulares, 24, 24q
- uropígia, 347, 348f
- vesiculares, 248-249, 249f
- vestibulares
 - maiores, 270
 - menores, 270
 - vomeronasais, 158
 - zigomáticas, 183, 184f
- Glicocorticoide(s), 311
- Glicosaminoglicano(s), 40
- Gliócito(s)
 - centrais, 303, 306
 - do SNC, 98-100, 99f-100f
 - do SNP, 100-101, 100f-102f
 - ganglionares, 100, 101f-102f
- Glomérulo(s) 112, 215
- Glucagon, 316, 316f
- Gluma ou talão do casco, 343
- Gonadótropos, 302
- Gotículas de lipídio, 6f, 12
- Grandes linfócitos granulares (GLGs), 75
- Grandes unidades motoras, 106
- Grânulo(s)
 - α , 66
 - atriais, 130
 - ceratoialinos, 22, 324
 - da matriz, 45
 - de ceratoialina, 23, 190, 326, 326f
 - de lipofusina, 93
 - de zimógeno, 27, 181
 - elétrico-densos, 66, 67f
 - iridais, 357
 - lamelares, 22-23, 323-324
 - primários, 63f, 63-64
 - revestidos por membrana, 23
 - secretórios, 7, 8f
 - secundários, 63f, 63-64
- Granulócito(s)
 - basófilos, 71-72
 - eosinófilos, 71-72
- Granulopoeise, 70-72, 71f

- mastócitos em, 72
- precursores neutrofílicos da, 71
- Grupos celulares isógenos, 45
- H-ATPase, 229
- H,K-ATPase, 229
- Helicotrema, 366f, 367
- Hematócrito (PCV), 62
- Hematoma(s)
 - marginal, 294, 295f
 - placentário, 284
- Hematopoese, 67, 69-70, 70f
 - citocinas da, 70, 70f
 - extramedular (HEM), 69
 - granulócitos na, 71-72
 - regulação da, 70, 70f
- Hemidesmossomo(s), 15f, 15-16
- Hemoglobina, 62
- Hemossiderina, 12
- Hemótrofo, 282
- Heparina, 34, 40
- Hepatoide, 340
- Heterófilo, 63
- Hialuronano, 40, 40f
- Hilo, 143, 145f
- Hipertrofia
 - do músculo cardíaco, 89-90
 - do músculo esquelético, 86
 - do músculo liso, 80
 - zona de, 54
- Hipoderme, 328, 328f
- Hipófise, *Hypophysis cerebri*, 300-306, 301f-305f
- Hipomane(s), 289
- Hipotálamo, 299-300, 299f, 300q
- Histamina, 34
- Histiócito(s), 35
- Histologia, 1
- Histótrofo, 282
- Holangiótico, padrão, 359
- Holócrino, modo de secreção, 29, 29f
- Homeostase, definição de, 298
- Hormônio(s)
 - adrenocorticotrópico (ACTH), 302, 306
 - antidiurético (ADH), 229, 303, 304f
 - antiparamesonéfrico, 236
 - β -lipotrofina (β -LPH), 302
 - do crescimento (GH), 305
 - liberador do, (GHRH), 305
 - do ovário, 270-271
 - estimulador dos α -melanócitos (α -MSH), 302
 - estimulante da tireoide (THS), 302, 306
 - foliculoestimulante (FHS), 302, 306
 - liberador de corticotropina (CRH), 306
 - liberador de gonadotropina, 306
 - no ciclo estral, 270
 - liberador de tireotropina (TRH), 306
 - liberadores, 305
 - luteinizante (LH), 302, 306
 - paratireóideo (PTH), 310
- Howell-Jolly, corpos de, 62
- Humor aquoso, 356
- Íleo, 194
- Ilhotas pancreáticas, 316-317, 316f-317f
- Infundíbulo(s), 179, 262, 264, 265f, 301, 301f
 - de aves, 275, 276f, 277
- Inibina, 306, 318
- Interferon-gama, 70
- Interleucina(s)(ILs), 70
- Internodo, 103
- Interstício
 - da glândula mamária, 342
 - do rim, 226
 - do testículo, 233-235
- Intestino delgado, 194-199, 195-199f
 - distal, nódulos linfáticos agregados no, 139f, 139-140
 - irrigação sanguínea do, 199
 - tela submucosa do, 197, 198f-199f
 - túnica mucosa do, 195f, 195-196, 197f-199f
 - túnica muscular do, 198
 - túnica serosa do, 198
- Intestino grosso, 199-201, 199f-201f
 - canal anal, 201, 201f
 - ceco, 200
 - cólon, 200, 200f
 - reto, 200-201
- Invólucro nuclear, 4, 4f
- Iodinação e proteólise da síntese de tiroglobulina, 308, 310f
- Íris, 350, 351f, 356f, 356-357
- Irrigação sanguínea
 - para o fígado, 203-205, 204f-205f
 - para o intestino delgado, 199
 - para os testículos, 244-245
- Istmo, 264, 266f
 - de aves, 276f, 277
- Janela coclear, 367
- Jejuno, 194
- Junção(ões)
 - corneoscлерal, 353
 - de hiato, 16
 - dermoepidérmica, 326-327, 327f
 - esofagogástrica, 185f, 185-186
 - intercelulares, 15-16, 15f-16f
 - mucocutânea, 172
- Lábio(s), 172, 172f
- Labirinto
 - cortical, 213, 214f
 - membranoso, do ouvido interno, 367f, 367-368
 - ósseo, do ouvido interno, 366-367, 366f-367f
- Lácteo, 196, 196f
- Lactífero, seio, 342
- Lactótrofos, 302
- Lamela(s), 294
 - circunferenciais
 - externas, 49, 49f
 - internas, 49, 49f
 - intersticial, 49f, 55
- Lamelipódios, 11-12

- Lâmina(s), 12, 193, 194f
 basal, 18
 camada coriocalilar, 353f, 355
 densa, 18, 216
 dental, 179, 179f
 dérmica(s) secundária(s), 344, 345f
 epidérmica
 primária, 344, 345f
 secundária, 344, 345f
 espiral, 367
 fibrorreticular, 18
 fosca da esclera, 351
 limitante posterior, da córnea, 352f, 352-353
 lúcida, 18
 muscular, 172
 própria, 172, 235-236
 rara externa, 216
 rara interna, 216
 reticular, 372
 sub-basal, 18
- Laminina(s), 39
- Laringe, 159-160, 159f-160f
- Laringofaringe, 184
- Leitos capilares, 123
- Leptina, 318
- Leptomeninges, 113
- Leptóteno, estágio de, 238
- Leucócito(s), 63-66, 63f-66f
 basófilos, 65
 eosinófilos, 64f, 64-65
 globulares, 37, 160, 196
 linfócitos, 66, 66f
 monócitos, 65, 65f
 neutrófilos, 63f, 63-64
- Ligação entre pontas, 369
- Ligamento(s)
 colágenos, 42
 denticulado, 114, 114f
 elásticos, 39f, 43
 espiral, 367
 pectinado, do ângulo iridocorneal, 357, 357f
 periodontal, 178
- Limbo, 353
- Limiar faringoesofágico, 184
- Linfa, no fígado, 205
- Linfoblasto(s), 75
- Linfócito(s), 66, 66f, 135-136, 135f-136f
 B efetores, 75, 135, 135f-136f, 137
 maduros, 75
 T, 135, 135f-136f
 citotóxicos, 135
 efetores, 135, 136f
 helpers, 135
- Linfonodos, 143, 145-147, 145f-147f
 diferenças entre espécies, 146-147, 147f
- Linfopoese, 75
- Língua, 174f-176f, 174-177
 lissa na, 176, 176f
- Linha(s)
 anorretal, 201
 branca, 344
 de cimento, 49f, 56
 intrapariódica, 101
 M, 83
 Z, 84
- Lipofuscina, 12
- Líquido
 cerebrospinal (LCR), 115-116
 sinovial, 59
- Liquor folliculi*, 258-259, 260f
- Lisina vasopressina (LVP), 303
- Lisossomo(s)
 primários, 9
 secundários, 8-9
- Lisozima(s), 196
- Lissavírus na língua, 176, 176f
- Lobo(s), 26, 28f
 neural(is), 301, 301f
- Lóbulo(s), 26, 28f, 162
 hepático, 205, 205f
 portal, do fígado, 205f, 205-206
- Luteinização, 262
- Macrófago(s), 35-36, 35f-36f, 136f, 137
 alveolares, 164, 167f
 sacos, 161f, 163, 163f-164f
 de corpo tingível, 140, 141f
 estrelados, 204-205, 204f-205f
 intraepidérmicos, 136f, 137, 322-323, 325f
- Macrolécitos, 275
- Mácula(s)
 aderentes, 15, 16f
 densa, 226
 do sáculo, do ouvido interno, 369-370, 373f-374f
 do utrículo, do ouvido interno, 369-370, 373f-374f
- Magno das aves, 276f, 277
- Malha trabecular
 corneoescleral, 358
 do ângulo iridocorneal, 357f, 358
- Manto, 137, 138f
- Marca de maré, 58
- Margo plicatus*, 189
- Marta(s), placentação em, 294f-295f, 294-296
- Massa celular interna, 279
- Mastócito(s), 34f, 34-35, 72
 de tecido conjuntivo (MCTC), 34-35
 mucoso (MCT), 34
- Matriz
 extracelular (MEC), 1
 interterritorial, 45
 nuclear, 5
 óssea, 48
 pericelular, 45
 pilosa, células da, 329, 330f
 territorial, 45
- Mecanismo
 auditivo, 372-374, 375f
 de lutar ou fugir, 316
 vestibular, do ouvido interno, 370
- Mecanoceptores, 108

- Mediastino do testículo, 234, 235f
- Medula, 140-141, 142f
- adrenal, 315f, 315-316
 - do ovário, 257f, 262
 - do rim, 213, 214f-215f
 - dos linfonodos, 145f-146f, 146
 - externa, 213, 215f
 - interna, 213
 - óssea, 66-74, 67f-68f, 70f-74f, 138
 - amarela, 76
 - células na, 66-74, 67f-68f, 70f-74f
 - compartimentos celulares da, 67f, 67-68
 - compartimentos vasculares na, 67f, 67-68
 - CTHs na, 69-70, 70f
 - esfregaços de, 76, 76f
 - estrutura da, 66-68, 67f-68f
 - função da, 67-68, 68f
 - granulopoeise, 70-72, 71f
 - linfopoeise da, 75
 - microcirculação da, 68, 68f
 - monocitopoeise da, 72
 - trombopoeise da, 75, 75f
 - vermelha, 48
 - vermelha, 76
- Megacarioblasto(s), 75, 75f
- Megacariócito(s), 75
- Meias-luas serosas, 28f, 29
- Meios refrativos, do olho, 360-361, 360f-361f
- Meiose, 237-238
- Melanina, 12
- Melanócito(s), 321, 322f, 324f
- da epiderme, 321, 322f, 324f
- Melanossomos, 321
- Melanótrofos, 302
- Melatonina, 307
- Membrana
- basal
 - da córnea subepitelial, 351-352, 352f
 - glomerular (MBG), 216
 - basilar, 367, 368f-369f
 - celular, 2-4, 3f
 - organização da, 3, 3f
 - proteínas associadas à, 3, 3f
 - tamanho da, 2-3, 3f
 - coilina, 210
 - da casca, 277
 - de Bowman, 352
 - de Descemet, 352f, 352-353
 - de Reissner, 367
 - elástica externa, 118, 119f
 - elástica interna, 118, 119f
 - esteatoconial, 370, 373f
 - glia-limitante, 98
 - hialoide, 361
 - limitante externa, 359
 - plasmática trilaminar, 3f
 - sinovial, 59, 59f-60f
 - somatodendrítica pós-sináptica, 97
 - timpânica, 364, 365f
 - vestibular, 367
 - vitelina, 275
 - vítrea, 261, 261f
- Meninges, 113-114, 114f
- Menisco(s), 59f, 60
- Mesângio, 216f, 216-217
- Mesênquima, 41
- Mesoaxônio(s), 101, 102f
- externo, 101
 - interno, 101
- Mesobrônquios, das aves, 168
- Mesoderma, 279, 280f
- Mesotendíneo, 42
- Metaestro, 271-272, 272f
- Metaestro-diestro, 274, 274f
- Metáfase, do ciclo celular, 13, 14f
- Metáfise, 48, 52f
- Metamielócito(s), 71, 71f
- Metarrubricito, 72
- Metarteríola, 125
- Metrorragia, 272
- Microcotilédones, 289
- Microfilamento(s), no citoesqueleto, 11-12, 12f
- Micróglia, 99, 99f
- Microplacentoma(s), 289, 291f
- Microtúbulo no citoesqueleto, 10-11, 11f
- Microvasculatura, 122-126, 122f-127f
- vasos sanguíneos da, 117
- Micturição, 232
- Mieloblasto(s), 71, 71f
- Mielócito(s), 71, 71f
- Mineralocorticoides, 311
- Mioblastos da musculatura esquelética, 86
- Miocárdio, 129-130, 130f
- Miócitos, 79
- Miofibras, 79
- Miofibrilas, do músculo esquelético, 82, 83f
- Miofibroblastos, 32-33
- Miofilamento(s)
- finos
 - do músculo esquelético, 83, 85f
 - do músculo liso, 80, 81f
 - grossos
 - do músculo esquelético, 83, 86f
 - do músculo liso, 80, 81f
- Miogênese
- do músculo cardíaco, 89-90
 - do músculo esquelético, 86
- Mioide, 359
- Miomesina, 83
- Miométrio, 267
- Miosina II, 80
- Miotubo(s), do músculo esquelético, 86
- Mitocôndrias, 9f, 9-10
- Mitose, 13, 14f
- Modelagem óssea, 56, 56f
- Modificações da superfície celular, 12f, 12-13
- Modo
- de liberação do produto secretório, 29, 29f
 - de secreção merócrino, 29, 29f
- Moela, 210, 210f

- Molécula(s)
 de pró-colágeno, 37
 filamentosas de tropomiosina, 83
- Monoblasto, 72
- Monócito(s), 65, 65f
- Monocitopoesse, 72
- Monoétricos, 271
- Monofosfato cíclico de adenosina (cAMP), 80
- Mucina, 27, 172
- Mucinógeno, 27, 196
- Muco, 24
- Mudanças cíclicas
 do endométrio nos primatas, 272-273
 do epitélio vaginal, 273-275, 274f-275f
- Multiplexina(s), 38
- Muralha do casco, 343-345, 343f-345f
- Músculo(s), 79-90
 cardíaco, 87-90, 87f-90f
 contração do, 89
 estrutura, ao microscópio óptico, 86-87, 87f-88f
 estrutura fina do, 87-89, 88f-90f
 hipertrofia do, 89-90
 miogênese do, 89-90
 regeneração do, 89-90
 túbulos T do, 87, 88f
 ciliar, 356
 dilatador, 356f, 357
 do ouvido médio, 364-365, 365f
 eretores do pelo, 328, 330, 331f
 esfíncter, 356f, 356-357
 cardíaco, 185
 pilórico, 189, 190f
 esquelético, 80, 82-86, 82f-87f
 atrofia do, 86
 contração do, 84, 86
 estrutura, ao microscópio óptico, 80, 82-83, 82f-84f
 estrutura fina do, 83-84, 85f-87f
 fibras do. ver Fibras do músculo esquelético
 hipertrofia do, 86
 miogênese do, 86
 regeneração do, 86
 interfolicular, 330, 331f
 iridal, 356, 356f
 liso, 79-80, 80f-82f
 contração no, 80
 estrutura, ao microscópio óptico, 79-80, 80f
 estrutura fina do, 80, 81f-82f
 hipertrofia do, 80
 miogênese do, 80
 multiunitário, 80
 regeneração do, 80
 unitário, 80
 traqueal, 160
- Na⁺-K⁺ ATPase, 229
- Não queratinócitos, 321-323, 324f
- Não queratinócitos epidérmicos, 321-323, 324f
- Nasofaringe, 159, 184
- Natureza do produto secretório, 27, 28f, 29
- Néfron(s), 215, 215f
 de alça curta, 215, 215f
 de alça longa, 215, 215f
- Nervi vasorum*, 118, 120f
- Nervo(s)
 da tuba uterina, 265
 do baço, 150
 do ovário, 262
 do sistema imunológico, 141-142
 do tegumento, 335-336
 do útero, 266f-267f, 267-268
 dos linfonodos, 146, 147f
 periféricos, 105f, 105-106
 descrição de, 105
 renais, 226
- Neuro-hipófise, 300, 301f, 303-306, 304f-305f
 eixo hipotálamo-adeno-hipofisário da, 305-306
- Neurofilamentos, 93
- Neurógia, 98-104
 astrócitos na, 98-99, 99f
 células endimárias na, 99-100, 100f
 descrição de, 98
 gliócitos
 do SNC, 98-100, 99f-100f
 do SNP, 100-101, 100f-102f
 ganglionares, 100, 101f-102f
 micróglia na, 99, 99f
 neurolemócitos na, 100-101, 101f-102f
 oligodendrócitos na, 99, 99f
- Neurolemócito(s), 100-101, 101f-102f, 106, 107f
- Neurônio(s), 91-98
 autonômicos
 pós-ganglionares, 106
 pré-ganglionares, 106
 bainha de mielina no, 101-104, 102f-105f
 bipolar, 95, 96f
 classificação de, 95-96, 96f
 citoplasma do corpo celular do, 92-93, 93f
 comunicação entre, 96-98
 corpo celular do, 92-93, 92f-93f
 definição de, 91
 eferente, 106, 107f, 108
 estrutura do, 92-95, 92f-95f
 morfologia do, 92, 92f
 motor, fusimotor, 106
 multipolar, 96, 96f
 núcleo do, 92
 piriformes, 111, 112f
 processos de, 92f-95f, 93-95
 regiões do, 92f, 96
 unipolar, 95, 96f
- Neuropeptídio Y, 318
- Neurotransmissor(es), 97
- Neutrófilo(s), 63f, 63-64
 em bastão, 64
 maduro, 64
 segmentado, 64
- Ninhos celulares, 45
- Nodo(s)
 atrioventricular, 130

- cardíaco, 89, 90f
- de Ranvier, 103
- hemais, 151, 151f
- linfonodos, 143, 145-147, 145f-147f
 - diferenças entre espécies, 146-147, 147f
- sinoatrial, 130
- Nódulos linfáticos, 137, 138f
 - agregados, 143, 144f
 - ao intestino delgado distal, 139f, 139-140
 - primários, 137, 138f
 - secundários, 137, 138f
 - solitários, 197, 198f
- Noradrenalina, 315, 315f
- Norepinefrina. ver Noradrenalina
- Núcleo(s), 4f-5f, 4-6
 - do neurônio, 92
 - picnótico, 14
 - pulposo, 58, 58f
- Nucléolo(s), 5f, 5-6
- Nucleoplasma, 4-5, 5f
- Nutrição
 - da cartilagem, 46
 - do embrião, 281f, 282, 284, 284f
- Ocitocina, 303
- Ocludina, 15
- Odontoblasto(s), 178
- Olho, 350-363
 - ângulo iridocorneal do, 357f, 357-358
 - aparelho lacrimal do, 361, 362f
 - conjuntiva, 361, 362f
 - córnea, 351f-352f, 351-353
 - coroide, 351f, 353f-354f, 353-355
 - corpo ciliar do, 351f, 355f, 355-356
 - corpo vítreo, 351f, 360-361
 - cristalino, 360, 360f
 - esclerótica, 351, 351f
 - fibras zonulares do, 310, 361f
 - íris, 351f, 356f, 356-357
 - junção corneoescleral do, 353
 - meios refrativos do, 360-361, 360f-361f
 - órgãos acessórios do, 361, 362f
 - pálpebras, 361
 - terceira pálpebra do, 361, 362f
 - túnica fibrosa do, 351-353, 352f
 - túnica neuroepitelial do, 351f, 358f, 358-360
 - túnica vascular do, 353f-357f, 353-358
 - túnicas do, 350-360
 - variações do, entre espécies, 363
- Oligodendrócito(s), 99, 99f
- Omaso, 193-194, 194f
- Onda espermatogênica, 243
- Orbicular ciliaris*, 355
- Organela(s), 1, 6f-9f, 6-10
 - complexo de Golgi, 7-9, 7f-9f
 - mitocôndrias, 9f, 9-10
 - peroxissomos, 10
 - retículo endoplasmático rugoso e liso, 6f, 6-7
 - ribossomos, 6-7
- Organismos eucarióticos, 1
- Órgão(s), 17, 18f
 - de Corti, 368f-369f, 370-372, 374f
 - digitais, 342-347, 343f-347f
 - endócrinos, 299-316. ver órgão específico e Sistema endócrino
 - epífise cerebral, 306-307, 307f
 - hipotálamo, 299f, 299-300, 300q
 - espiral, do ouvido interno, 368f-369f, 370-372, 374f
 - estromal, 319
 - linfáticos
 - primários, 137-142, 139f-142f
 - secundários, 141-142
 - “linfoepitelial”, 140
 - neuro-hipófise, 301f, 303, 304f-305f, 305-306
 - tipos de, 298
 - mentoniano, 338
 - submentoniano, 338
 - vomer nasal, 157-158, 158f
- Orofaringe, 184
- Ossículos auditivos, 364-365, 365f
- Ossificação
 - endocondral, 51-53, 53f
 - centro primário de, 51-52, 53f
 - centros secundários de, 53, 54f
 - intramembranosa, 51, 53f
- Osso(s), 46-58, 47f, 49f-57f
 - características, função dos, 48-50, 49f-53f
 - células dos, 46-48, 47f
 - classificação dos, 50, 53f
 - compacto, 48
 - entoglossal, 208
 - esponjoso, 48
 - estrutura do
 - características, 48-50, 49f-53f
 - macroscópica, 48, 50f-52f
 - microscópica, 49f, 49-50, 51f
 - lamelar, 49f, 50
 - modelagem dos, 56, 56f
 - osteogênese, 50-58, 53f-57f. ver Osteogênese
 - preparação histológica de, 49, 49f, 53f
 - remodelagem dos, 56-57, 57f
 - reparo de, fratura de, 57-58
 - trançado, 50, 53f
- Osteoblasto(s), 46-47, 47f, 76, 76f
- Osteócito(s), 47, 47f
- Osteogênese, 50-58, 53f-57f
 - crescimento na espessura e na circunferência na, 55-56
 - crescimento no comprimento na, 54-55, 54f-55f
 - modelagem óssea na, 56, 56f
 - ossificação endocondral na, 51-53, 53f
 - ossificação intramembranosa, 51, 53f
 - remodelagem óssea na, 56-57, 57f
 - reparo de fratura na, 57-58
- Osteólise osteocítica, 47
- Ósteon(s), 49, 49f
 - primário, 56
 - secundário, 56
- Ouvido, 364-376
 - diagrama esquemático dos eventos da transmissão sonora no, 375f

- externo, 336, 336f, 364
- interno, 366-374, 366f-375f
 - aparelho auditivo do, 370-374, 374f-375f
 - aparelho vestibular do, 368-370, 371f-374f
 - células ciliadas do, 371, 374f
 - células de sustentação do, 368f, 372, 374f
 - células falângicas do, 372, 374f
 - células sensitivas do, 368f, 371, 374f
 - componentes do, 364
 - crista ampular do, 368-369, 371f-373f
 - duto coclear do, 366f, 367, 368f-369f
 - dutos semicirculares do, 365f-366f, 367
 - estria vascular do, 367-368, 368f-370f
 - gânglio espiral do, 368f, 372
 - labirinto membranoso do, 367f, 367-368
 - labirinto ósseo do, 366-367, 366f-367f
 - mácula do sáculo do, 369-370, 373f-374f
 - mácula do utrículo do, 369-370, 373f-374f
 - mecanismo auditivo do, 372-374, 375f
 - mecanismo vestibular do, 370
 - membrana tectorial do, 368f-369f, 372
 - sáculo do, 366f, 367
 - utrículo do, 366f, 367
- médio, 364-365, 365f
 - cavidade timpânica do, 364, 365f
 - músculos do, 364-365, 365f
 - órgão espiral do, 368f-369f, 370-372, 374f
 - ossículos auditivos do, 364-365, 365f
 - tuba auditiva do, 365, 365f
- Ovário(s), 256-262, 257f-264f
 - células endócrinas do, 318-319
 - córtex do, 257-262, 258f-264f
 - atresia folicular, 261, 261f-262f
 - células endócrinas intersticiais, 261, 262f
 - corpo lúteo, 261-262, 263f-264f
 - desenvolvimento folicular do, 257-260, 258f-260f
 - das aves, 275-277, 276f
 - estrutura do, 256-257, 257f
 - hormônios do, 270-271
 - medula do, 257f, 262
 - na ovulação, 260-261
 - nervos do, 262
 - vasos linfáticos do, 262
 - vasos sanguíneos do, 262
- Oviduto(s), 262, 264-265, 265f-266f, 275-277, 276f
- Ovócitos primários, 257f-258f, 258, 260
- Ovogônio, 257
- Ovulação, 260-261
- Oxitalano, 39
- Padrão paurangiótico, 359-360
- Palato
 - duro, 173, 173f
 - mole, 174
- Pálpebra, 336-337, 336f-337f, 361
 - terceira, 361, 362f
- Pâncreas, 206-208, 207f-209f
- Panículo adiposo, 328, 328f
- Papila(s)
 - buciais, 173, 173f
 - cônicas, 174
 - dental, 180, 180f
 - dérmica, 328
 - do folículo piloso, 329, 330f
 - filiformes, 174, 174f-175f
 - foliadas, 175, 175f-176f
 - fungiformes, 174, 175f
 - gustativas tarsais, 175-176, 176f
 - lenticulares, 174
 - linguais, 174
 - omasais, 193
 - reticulares, 192
 - ruminal, 190, 191f
 - tonsilares, 174
 - valadas, 175, 175f
- Papo, 208
- Paquimeninge, 113
- Parabrônquios, das aves, 168
- Paragânglios, 317-318
- Paranodo, 103, 104f
- Paratireoides internas, 309-310, 311f
- Parênquima, 26-27, 28f
 - do fígado, 202-203, 203f
- Pars*
 - caeca retinae*, 350
 - ciliaris retinae*, 350
 - distalis*, 301-302, 301f-303f
 - fetalis*, 279
 - intermedia*, 302-303, 305f
 - iridica retinae*, 350
 - optica retinae*, 350
 - plana*, 355
 - plicata*, 355
 - tuberalis*, 301f, 303, 304f
- Parte fibrosa do septo interventricular, 130
- Partícula de reconhecimento de sinal (PRS), 7
- Pecilocitose, 63
- Pécten, 363
- Pedicelos, 217
- Pedículo corporal, 280
- Pele. ver Tegumento
- Pelo, 328, 328f
 - de guarda, 328f, 331
 - primário, 328f, 331
 - secundário, 331
- Pelve renal, 230, 230f
- Pendrina, 229
- Pênis, 252-255, 253f-254f
 - corpos canosos, 252, 253f
 - glândula do, 253, 254f
 - mecanismos de ereção do, 254-255
- Peptidase(s), 196
- Peptídio do agouti (AgRP), 318
- Peptídio natriurético atrial (ANP), 88-89, 130, 318
- Pericárdio, 130
 - fibroso, 130
 - seroso parietal, 130
- Pericito(s), 34, 122-123
- Pericôndrio, 44f, 45
- Perilinf, 366

- Perimétrio, 267
 Perímísio, 83, 84f
 Perinêurio fibroso, 105
 Perióplo, 342-343
 Perióstio, 48, 49f, 51f
 Peritendíneo, 38f, 42
 Peroxissomo(s), 10
 Pés terminais, 98
 Peyer ileal, 139f, 139-140
 Pia-máter, 113
 Picnótico, 14
 Pigmentos visuais, 359
 Pinealócitos, 306
 Placa(s)
 amnióticas, 293
 cuticular, 369
 de Peyer, 143, 144f, 197, 198f-199f
 de Peyer ileal, 139f, 139-140
 solar, 106
 tarsal, 337, 337f
 terminal motora, 84, 106
 Placenta, 279
 células endócrinas da, 319
 células especializadas da, 285
 circulação da, 284f, 284-285
 corioalantoica, 280, 280f
 coriovitelina, 280, 280f
 cotiledonária, 282
 de saco vitelino, 280, 280f
 invertido, 280
 decídua, 282
 difusa, 281-282
 discoide, 281f, 282
 endoteliocorial, 282
 epiteliocorial, 282
 estrutura macroscópica da, 281f, 281-282
 hemocorial, 282
 não decídua, 282
 pregueada, 282
 vascularidade da, 284f, 284-285
 vilosa, 282
 zonária, 281f, 282
 Placentação, 279-297
 camadas teciduais da, barreira inter-hemal materno-fetal, 282, 283f
 classificação da, 280f-281f, 280-282
 contribuições da membrana extraembrionária fetal na, 280, 280f-281f
 definição de, 279
 diferenças entre espécies na, 286q, 286q-288f, 286-289, 292-294, 296
 embriologia da, 279-280, 280f
 em cabras, 293f, 293-294
 em cadelas, 294f-295f, 294-296
 em caprino(s), 293f, 293-294
 em éguas, 286q, 289, 290f-291f
 em gatas, 294f-295f, 294-296
 em martas, 294f-295f, 294-296
 em ovelhas, 293f, 293-294
 em porcas, 286q, 286-288, 286f-288f
 em vacas, 289, 292-293, 292f-293f
 estrutura tridimensional da interface entre tecidos materno e fetal na, 281f, 282
 fixação materno-fetal e, destino dos tecidos maternos no nascimento, 281f, 282
 lamelar, 282
 mudanças durante a, 285
 nutrição do embrião na, 281f, 282, 284, 284f
 placenta coriovitelina na, 280, 280f
 relações de função-estrutura na, 285-286
 vascularidade e circulação da placenta na, 284f, 284-285
 Placentoma(s), 281f, 282, 289, 292f
 Plaqueta(s), 66, 67f, 75
 estrutura da, 66, 67f
 precursores das, 75
 tamanho da, 66
 Plasma, 61-62, 62f
 Plasmócitos, 36, 36f, 135
 Pleura, 165
 visceral, 161
 Plexo
 capilar secundário, 301, 301f, 305
 cutâneo, 335
 de Meissner, 172
 subcutâneo, 335
 submucoso, 172
 subpapilar, 335
 venoso escleral, 357f, 358
 Podócito(s), 217, 217f-218f
 Policromatófilico(s)
 eritrócitos, 63
 rubrícito, 72
 Poliétricos, definição de, 272
 Polo
 urinário, 215
 vascular, 215
 Polpa
 branca, 148-149, 149f-150f
 artéria da, 149, 150f
 dental, 179
 vermelha, 148, 148f-149f
 Pontos lacrimais, 361
Pool granulócito
 circulante (PGC), 71
 marginal (PGM), 71
 Poros septais, 165, 165f, 167f
 Pré-dentina, 178
 Precursores
 eritroides, 72f, 72-73
 linfóides, 75
 Prepúcio, 255, 255f
 Processos
 ciliares, 351f, 355
 odontoblásticos, 178
 podálicos, 217
 Proeminência espiral, 368, 368f
 Proestro, 271-272, 272f, 274, 274f
 Prófase, do ciclo celular, 13, 14f

- Progesterona, 306, 319
 no ciclo estral, 270
 Prolactina (PRL), 302, 305-306
 fator liberador de (PRF), 305-306
 Prolinfócitos, 75
 Promielócitos, 71, 71f
 Promonócitos, 72
 Propiomelanocortina (POMC), 302
 Pró-plaquetas, 66
 Proprioceptores, 108
 Pró-rubricito(s), 72, 72f
 Próstata, 249f-250f, 249-251
 Proteína(s)
 ácida fibrilar glial, 12
 adesiva fibrosa, 39-40
 C, 83
 de canal, 228
 de ligação, 44
 de transporte, 228
 integral, na membrana celular, 3, 3f
 ligadora de andrógeno, 311, 319
 na membrana celular, 3, 3f
 periféricas, na membrana celular, 3, 3f
 transmembranosas, na membrana celular, 3, 3f
 Proteoglicano(s), 40f, 40-41
 Protoplasma, 1
 Proventrículo, 209, 209f
 Pseudoestratificado
 epitélio, 19-22, 19f-22f
 epitélio colunar, 19f-21f, 20
 Pulmão(ões), 160-167, 161f-167f
 alvéolos do, 161f, 163-164, 164f-167f
 área de trocas gasosas do, 162-165, 163f-167f
 bronquíolos respiratórios do, 162-163, 163f-164f
 brônquios do, 161f, 161-162
 dutos alveolares do, 161f, 163, 163f-164f
 inervação do, 166-167
 linfáticos do, 165-166
 pleura, 165
 sacos alveolares do, 161f, 163, 163f-164f
 vasos sanguíneos do, 165-166
 vias aéreas de condução intrapulmonar, 161-162, 161f-162f
 Púlvino dental, 173
 Pupila(s), 356

 Queratina(s), 12, 326
 Queratinização
 da epiderme, 326
 descrição de, 22
 Queratinizado, epitélio escamoso estratificado, 22f, 22-23
 Queratinócitos, 321
 epidérmicos, 321
 Quimioceptores, 108
 Quinases dependentes de ciclina (CDKs), 13

 Raios medulares, 213, 214f
 Ramos
 colaterais, 94
 terminais, do neurônio, 92f-93f, 94-95, 95f

 Ranilha, 345
 Reação
 acrossômica, 239
 axonal, 93, 93f
 Receptor(es), 97, 108-109, 108f-109f
 de antígeno, 135, 135f
 de membrana ionotrópicos, 97
 encapsulados, 108-109, 108f-109f
 metabotrópicos, 97
 não encapsulados, 108, 108f
 pareado com proteína G (GPCR), 305
 PRS, 7
 sensitivos, 128f, 128-129
 Recirculação linfocítica, 135
 Rede trans-Golgi (RTG), 7, 8f
 Redes capilares peritubular(es), formadas por capilares fenestrados, 224-225
 Regeneração
 do músculo cardíaco, 89-90
 do músculo esquelético, 86
 do músculo liso, 80
 Região(ões)
 da glândula fúndica, do estômago, 187-189
 das glândulas gástricas próprias, do estômago, 187-189
 de organização nucleolar (RONs), 5-6
 epifisária-metáfisária, 48, 52f
 olfatória, do sistema respiratório, 156-157, 157f-158f
 Regulação da pressão arterial no rim, 227, 227f
 Remodelagem óssea, 56-57, 57f
 Renina, 313
 Renovada, fase de anágeno, 333, 334f
 Reparo de fratura(s), 57-58
 Resposta imune
 humoral, 135
 mediada por célula, 135
 Retenção das secundinas, 293
 Rete
 ovaríi, 257
 testis, 243, 244f
 Retículo endoplasmático, 192-193, 193f-194f
 estrelado, 180, 180f
 liso, 6f, 6-7
 rugoso, 6q, 6-7
 Reticulócito(s), 63, 72, 72f
 Retina, 350, 351f, 358f, 358-360
 Ribossomo(s), 6-7
 Rim(ns), 212-229
 aparelho justaglomerular do, 226, 227f
 características anatômicas superficiais do, 212-213, 213f
 células justaglomerulares do, 318
 corpúsculo(s) renal(is), 215-218, 216f-218f
 córtex do, 213, 214f-215f
 duto coletor do, 229
 filtração do, 227, 227f
 função do túbulo, 227-228
 função geral do, 226-227
 interstício do, 226
 medula do, 213, 214f-215f
 multilobar, 213, 213f
 na regulação da pressão arterial, 227, 227f

- néfron do, 215, 215f
- nervos do, 226
- organização geral do, 212-215
- ramo ascendente grosso da alça de Henle, 228-229
- ramos finos do, 228-229
- relações de estrutura-função no, 226-229
- túbulo contornado distal do, 229
- túbulos renais, 214-215, 218f, 218-224, 219q, 220f-225f
- unilobares, 213, 213f
- unipapilar, 213, 213f
- vasculatura do, 224-226, 225f-226f
- vasos linfáticos do, 226
- RNA
 - ribossômico (rRNA), 5
 - transferência (tRNA) de, 7
- Rubriblasto, 72, 72f
- Rubricito
 - basofílico, 72
 - policromatofílico, 72
- Rugas, 173
- Ruminal, 190-192, 191f-192f
- Ruminante(s)
 - abomaso de, 194
 - casco de, 345f, 345-346
 - estômago de, 189-194, 191f-194f
 - omaso de, 193-194, 194f
 - retículo de, 192-193, 193f-194f
 - ruminal de, 190-192, 191f-192f
 - sulco reticular de, 193, 194f
- Saco(s)
 - aéreos, das aves, 168
 - anais, 201, 339, 339f-340f
 - dental, 180f, 181
 - endolinfático, 366f, 367
 - lacrimal, 361
 - vitelino, 279, 280f
- Sáculo(s)
 - do ouvido interno, 366f, 367
 - mácula do, 369-370, 373f-374f
- Saída do leite, 342
 - “manchas de leite”, 151
- Sangue, 61-66, 62f-66f
 - antes e depois da sedimentação, 61-62, 62f
 - basófilos no, 65
 - composição do, 61-66, 62f-66f
 - eosinófilos no, 64f, 64-65
 - eritrócitos no, 62f, 62-63
 - funções do, 61
 - leucócitos no, 63-66, 63f-66f
 - linfócitos no, 66, 66f
 - monócitos no, 65, 65f
 - neutrófilos no, 63f, 63-64
 - plaquetas no, 66, 67f
 - plasma sanguíneo, 61-62, 62f
- Sarcômero, 84
- Sebo, 333
- Secções transversais através de várias partes do trato digestivo, 171f
- Secreção
 - constitutiva, 8
 - modos de, 29, 29f
 - parácrina, 16
 - regulada, 7
- Secretina, 207-208
- Segmento(s)
 - conector, 219q, 222
 - espermato gênicos, 243
- Segunda divisão de maturação, 238
- Segundos mensageiros, 4
- Seio(s), 143, 145, 145f
 - carotídeo, 128-129
 - corticais, 145, 145f
 - infraorbital, 337
 - inguinal, 339
 - interdigital, 338
 - lactífero, 342
 - marginal, 149, 150f
 - medulares, 145, 145f
 - paranasal, 158-159, 159f
 - trabecular, 145f, 146
 - venosos durais, 113
- Septo(s), 27
 - interalveolares, 164, 164f
 - interatriais das aves, 168, 168f
 - interlobular, 162
 - mediano dorsal, 112, 114f
- Séptulos testiculares, 234, 234f
- Sequência de peptídios de sinalização, 7
- Simportador de iodeto de sódio, 308
- Sinalização
 - autócrina, 16
 - endócrina, 16
 - neurócrina, 16
- Sinapse(s)
 - axodendríticas, 93, 93f
 - função da, 97-98
 - neuromusculares, 106, 107f
 - químicas interneuronais, 97
 - ultraestrutura da, 97-98
- Sinciotrofoblasto(s), 282, 283f, 285
- Sincondrose(s), 58
- Sinepiteliocorial, 282
- Sinusoide(s), 118, 123f, 124-125, 127f
 - hepáticas, 204, 205f
- Siringe, das aves, 168
- Sistema canalicular aberto (SCA), 66
- Sistema cardiovascular, 117-133
- Sistema complemento, 135
- Sistema de condução cardíaco, 130-131
- Sistema de contracorrente, 228
- Sistema digestivo, 170-211
 - aviário, 208-210, 209f-210f
 - canalículos biliares, 203, 204f
 - cavidade oral, 172-181, 172f-181f
 - esôfago, 184q, 184-186, 185f
 - estômago, 186-194, 186f-194f
 - faringe, 184

- fígado, 201-206, 202f-205f
 glândulas salivares, 181-183, 182f-184f
 intestino delgado, 194-199, 195f-199f
 intestino grosso, 199-201, 199f-201f
 órgãos tubulares, 171f, 171-172
 pâncreas, 206-208, 207f-209f
 vesícula biliar, 206, 206f
- Sistema endócrino, 298-319. ver Órgãos específicos e Órgãos endócrinos
 adeno-hipófise, 300-303, 301f-304f
 células endócrinas, 316-319, 316f-317f
 descrição do, 298
 neuro-hipófise, 301f, 303-306, 304f-305f
 órgãos endócrinos, 299-316. ver Órgãos endócrinos
 tecidos endócrinos, 316-319, 316f-317f
- Sistema fagocitário mononuclear (SFM), 35, 65
- Sistema imunológico, 134-152
 baço, 147-151, 148f-150f
 bolsa cloacal das aves, 140, 140f
 células dendríticas, 136f, 136-137
 células do, 134-137, 135f-136f
 células estromais, 136
 células que apresentam antígeno, 136f, 136-137
 córtex, 140, 141f, 145, 145f
 “manchas de leite”, 151
 medula, 140-141, 142f, 145f-146f, 146
 medula óssea, 138
 nervos do, 141-142, 146, 147f
 nodos hemaís, 151, 151f
 órgãos linfáticos
 primários, 137-142, 139f-142f
 secundários, 142-151, 143f-151f
 seios, 143, 145, 145f
- Sistema nervoso autonômico, 104
- Sistema nervoso central (SNC)
 cerebelo, 111-112, 111f-113f
 córtex cerebral, 110-111, 110f-111f
 gliócitos do, 98-100, 99f-100f
 medula espinal, 112, 114f
 tecido do, 109-112, 110f-114f
- Sistema nervoso periférico (SNP), gliócitos do, 100-101, 100f-102f
- Sistema neuroendócrino difuso (SNED), 189
 células do, 318
- Sistema porta hipotálamo-hipofisário, 305
- Sistema reprodutivo
 da fêmea, 256-278
 cérvis, 268-269, 269f
 ciclo estral, 270-275, 272f-275f
 clitóris, 270
 das aves, 275, 277, 276f
 ovários, 256-262, 257f-264f
 tuba uterina, 262, 264-265, 265f-266f
 útero, 265-268, 266f-268f
 vagina, 269, 270f
 vestíbulo, 269-270
 vulva, 270
 do macho, 233-255
 duto deferente, 247-248, 247f-248f
 epidídimo, 245f-246f, 245-247
 glândula vesicular, 248-249, 249f
 glândulas acessórias, 248-251, 249f-251f
 glândulas bulbouretrais, 251, 251f
 pênis, 252-255, 253f-254f
 prepúcio, 255, 255f
 próstata, 249f-250f, 249-251
 testículo, 233-245
 túbulos seminíferos contornados, 235-243, 236f-242f
 túbulos testiculares retos, 243, 243f-244f
 uretra, 252, 252f
 neuro-hipófise, 301f, 303-306, 304f-305f
- Sistema respiratório, 153-169
 aviário, 167-168, 168f
 brônquios extrapulmonares, 160, 161f
 laringe, 159-160, 159f-160f
 nasofaringe, 159
 órgão vomeronasal, 157-158, 158f
 pulmão, 160-167, 161f-167f
 seios paranasais, 158-159, 159f
 traqueia, 160, 161f
- Sistema tubular denso (STD), 66
- Sistema urinário, 212-232
- Sistema vascular
 anastomoses arteriovenosas, 125-126
 arteríolas, 122, 122f-123f
 capilares, 122-125, 123f-127f
 cardíaco, 131
 da tuba uterina, 265
 do baço, 149-150, 150f
 do ovário, 262
 do pulmão, 165-166
 do sistema imunológico, 141-142
 do tegumento, 335-336
 do útero, 266f-267f, 267-268
 dos linfonodos, 146, 147f
 endotélio vascular, 119-120, 121f
 especializados, 128, 128f
 linfático, 117
 microvasculatura, 122-126, 122f-127f
 organização estrutural geral dos, 118, 119f, 120f
 relações de estrutura-função dos, 117-118
 sanguíneo, 117
 vasos sanguíneos, 114-115, 115f, 117-129. ver também Veia(s); Artéria(s)
- Sistemas de Havers, 49, 49f
- SNAREs (receptores de fixação de proteína de fusão sensível a N-etilmaleimida solúvel), 7
- SNAREs de membrana-alvo (tSNAREs), 8
- SNAREs vesiculares (vSNAREs), 7-8
- Sola, 345
- Somatopleura, 280
- Somatostatina (SST), 317
- Substância
 fundamental, 40f, 40-41
 própria, 351-352, 352f
- Sulco
 de clivagem, 13
 reticular, 193, 194f

- Sulfato
 - 6 de condroitina, 40, 40f
 - de dermatano, 40
 - de heparano, 40
 - de queratano, 40, 40f
- Surfactante pulmonar, 165
- Tanícitos, 100
- Tapete
 - celular, 354
 - filmoso, 354
 - lúcido, 353f-354f, 354-355
- Teca
 - externa, 260, 260f
 - interna, 260, 260f
- Tecido(s), 17, 18f, 18q. ver tipo específico, p. ex., Sistema nervoso central (SNC)
 - adiposo, 33, 34f, 43
 - branco, 43
 - castanho, 43
 - conjuntivo, 32-43
 - córneo intertubular, 343
 - das células aos, 14-16, 15f-16f
 - do SNP, 104-109, 105f, 107f-109f. ver Tecido nervoso endócrino periférico, 298-299, 316f-317f, 316-319
 - epitelial, classificação do, 18, 19f
 - fetal, estrutura tridimensional da interface entre tecidos maternos e, na placentação, 281f, 282
- Tecido nervoso, 91-116. ver Neuróglia; Neurônio(s)
- Tecido nervoso periférico, 104-109, 105f, 107f-109f
 - gânglios do, 100f, 106
 - nervos do, 105f, 105-106
 - neurônios eferentes do, 106-108, 107f
- Tecido(s) conjuntivo(s), 32-43
 - células do, 32-37, 32f-37f. ver Células do tecido conjuntivo
 - conjuntivo
 - denso, 42f, 42-43
 - irregular, 42, 42f
 - regular, 42f, 42-43
 - do adulto, 41-43, 42f
 - embrionários, 41, 41f
 - fibras do, 37-40, 38f-40f. ver Fibras do tecido conjuntivo
 - frouxo, 41, 42f
 - intersticial, 164
 - mucoso, 41, 41f
 - reticular, 39f, 43
- Tecido(s) de sustentação, 43-58
 - articulações, 58-60, 58f-60f
 - cartilagem, 43-46, 44f-46f
 - esplênico, 147-148
 - no adulto, 43-58
 - ossos, 46-58, 47f, 49f-57f
- Tecido(s) linfático(s)
 - associados à mucosa, 142-143, 143f-144f
 - tonsilas, 142-143, 143f
 - vasos linfáticos do, 141-143, 145, 145f
 - vasos sanguíneos de, 141-142, 146, 147f
 - associados ao brônquio, 143
 - associados ao intestino, 143, 144f
 - difuso, 137
 - organizado, 137
- Tecido(s) materno(s)
 - destino do, efeitos da fixação materno-fetal, na placentação, 281, 282
 - estrutura tridimensional da interface entre tecidos fetais e, na placentação, 281f, 282
 - muscular, 79
 - tipos de, 18q
- Tectorial, membrana, do ouvido interno, 368f-369f, 372
- Tegumento, 320-349
 - casco(s)
 - de ruminantes, 345f, 345-346
 - de suínos, 345f, 345-346
 - equino, 342-345, 343f-345f
 - castanha, 346, 347f
 - chifres, 347
 - coxins digitais, 346, 346f-347f
 - das aves, 347-349, 348f-349f
 - ergot, 346, 347f
 - escroto, 339
 - estruturas especiais do, 336f-341f, 336-342
 - focinho, 337-338, 338f
 - garra, 346, 346f
 - glândula(s)
 - carpais, 338
 - circum-anaís, 339-340, 340f
 - cutâneas, 333-335, 334f-335f
 - mamária, 340-342, 341f
 - supracaudal, 340, 341f
 - nervos do, 335-336
 - órgão(s)
 - digitais, 342-347, 343f-347f
 - mentoniano, 338
 - submentoniano, 338
 - ouvido externo, 336, 336f
 - pálpebras, 336-337, 336f-337f
 - pelo, 328, 328f
 - sacos anais, 339, 339f-340f
 - seio
 - infraorbital, 337
 - inguinal, 339
 - interdigital, 338
 - vasos
 - linfáticos do, 335-336
 - sanguíneos do, 335-336
- Tela
 - coróideia, 115
 - submucosa
 - do intestino delgado, 197, 198f-199f
 - estrutura da, 171f, 172
- Telodendrito(s), 92f-93f, 94-95, 95f
- Telófase, do ciclo celular, 13, 14f
- Telógeno, 333, 334f
- Telolécitos, 275
- Tendão(ões)
 - bainha tendínea, 38f, 42
 - colágenos, 38f, 42
- Tênias

- do ceco, 200
- do cólon, 200
- Teoria
 - “aberta”, 150, 150f
 - da nucleação, 50
 - “fechada”, 150, 150f
- Terceira pálpebra, 361, 362f
- Terminação(ões)
 - anuloespiral, 109, 109f
 - nervosas livres, 108, 108f
 - primária, 109, 109f
 - secundária, 109, 109f
- Terminais dos folículos, 108
- Termoceptores, 108
- Termogenina, 10
- Testículo(s), 233-245
 - células endócrinas do, 319
 - intersticiais do, 234-235, 235f
 - células sustentaculares do, 236-237, 236f-237f
 - espermatocitogênese do, 237, 238f-239f
 - espermatogênese do, 237
 - espermatozoides do, 239-240, 241f
 - espermio gênese do, 238-239, 240f
 - estroma do, 233-235, 234f-235f
 - inervação do, 244-245
 - interstício do, 233-235, 234f-235f
 - irrigação sanguínea dos, 244-245
 - lâmina própria do, 235-236
 - mediastino, 234, 235f
 - meiose do, 237-238
 - rete testis*, 243, 244f
 - séptulos testiculares, 234, 234f
 - túnica albugínea do, 234, 234f
 - túnica vaginal do, 233-234
- Testosterona, 306
- Teto, da glândula mamária, 342
- Tetraiodotironina, 308-309
- Timo, 140-142, 141f-142f
- Tireoide peroxidase, 308
- Tireótrofo(s), 302
- Tiroglobulina, 308
- Tiroxina, 308
- TLAM. ver Tecidos linfáticos associados à mucosa, 142-143, 143f-144f
- TLAB. ver Tecidos linfáticos associados ao brônquio (TLAB), 143
- TLAI. ver Tecidos linfáticos associados ao intestino (TLAI), 143, 144f
- TNF- α . ver Fator- α de necrose tumoral (TNF- α)
- Tonofibrilas, 23
- Tonofilamentos, 22-23
- Tonsilas, 142-143, 143f
- Torus linguae*, 174
- Trabéculas, 27
 - aracnóideas, 113-114, 114f
- Transcitose, 8, 9f
- Transporte vesicular, complexo de Golgi e, 7-9, 7f-9f
- Traqueia, 160, 161f
- Trato hipotálamo-neuro-hipofisário, 301f, 303-305, 304f-305f
- Tríade, 84
- Triângulos fibrosos cardíacos, 130, 130f
- Trifosfato de adenosina (ATP), 10
- Trofoblastos, 279
- Trombócitos, 66
- Trombopoeese, 75, 75f
- Trombopoetina, 75
- Troponina, 83
- Tuba auditiva, 365, 365f
- Tuba uterina (oviduto), 262
 - estrutura histológica da, 264-265, 265f-266f
 - histofisiologia da, 265
 - nervos da, 265
 - vasos linfáticos da, 265
 - vasos sanguíneos da, 265
- Túbulo(s)
 - contornado distal, 219t, 220f, 222, 224f, 229
 - contornado proximal, 218f, 219, 219q
 - córneo, 343, 344f
 - córtex do, 343, 344f
 - dentinais, 178
 - do músculo cardíaco, 87, 88f
 - proximal, 218f, 218-219, 219q, 228
 - reto proximal, 219, 219q, 220f-221f
 - renais, 214-215, 218f, 218-224, 219q, 220f-225f
 - alça de Henle, 219q, 220-222, 221f-223f
 - dutores coletores, 219q, 222-224, 223f-225f
 - função dos, 227-228
 - segmento conector, 219q, 222
 - seminíferos
 - células espermatogênicas de, 237
 - células sustentaculares de, 236-237, 236f-237f
 - contornados, 235-243, 236f-242f
 - espermatocitogênese dos, 237, 238f-239f
 - espermatozoides de, 239-240, 241f
 - espermio gênese de, 238-239, 240f
 - eventos cíclicos nos, 240, 242f, 243
 - lâmina própria dos, 235-236
 - meiose de, 237-238
- T, 84, 87f
 - do músculo cardíaco, 87, 88f
 - testiculares retos, 243, 243f-244f
- Tufo capilar glomerular, 215, 216f
- Túnel de Corti, 372
- Túnica
 - adventícia, estrutura da, 171f, 172
 - albugínea, 234, 234f, 257, 257f
 - dartos, 339
 - externa, 118, 119f
 - fibrosa do bulbo, 350
 - interna, 118, 119f
 - do bulbo, 350
 - média, 118, 119f
 - mucosa
 - do intestino delgado, 195-196, 195f, 197f-199f
 - estrutura da, 171f, 172
 - região glandular da, 187-189, 188f-190f
 - região não glandular da, 186, 187f
 - muscular, 198
 - estrutura da, 171f, 172
 - serosa

- do intestino delgado, 198
- estrutura da, 171f, 172
- vaginal, 233-234
- vascular, 350
- Unidade(s)
 - de remodelagem cortical, 57f, 58
 - formadora de colônia – granulócitos, eritrócitos, monócitos/macrófagos e megacariócitos (CFU-GEMM), 69, 70f
 - formadora de colônia – linfoide (CFU-L), 69
 - motora, 84, 106
 - secretórias, 26, 28f
 - tipos de, 27f-29f
- Ureter, 230, 231f
- Uretra, 231, 231f
 - do macho, 252, 252f
- Útero, 265-268, 266f-268f
 - das aves, 276f, 277
 - descrição de, 265
 - endométrio, 265, 267, 266f-268f
 - endotélio do, 265-267, 266f-268f
 - estrutura histológica do, 265, 267, 266f-268f
 - miométrio, 267
 - nervos do, 266f-267f, 267-268
 - perimétrio, 267
 - vasos linfáticos do, 266f-267f, 267-268
 - vasos sanguíneos do, 266f-267f, 267-268
- Uteroferrina, 288
- Utrículo(s)
 - do ouvido interno, 366f, 367
 - mácula do, 369-370, 373f-374f
- Úvea, 350
- Vaca(s)
 - mudanças cíclicas no endométrio da, 272, 273f
 - mudanças cíclicas no epitélio vaginal da, 273-274
 - placentação em, 289, 292-293, 292f-293f
- Vagina(s), 269, 270f
 - das aves, 276f, 277
 - estrutura histológica da, 269, 270f
- Válvula(s), 118, 126, 128f
 - atrioventriculares, 129, 129f
 - cardíacas, 129, 129f
- Vasa
 - nervorum*, 105
 - recta* ascendentes, 225, 226f
 - recta* descendentes, 225, 226f
 - vasorum*, 118, 120f
- Vasculogênese, 123
- Vasos de capacitância, 155
- Vasos linfáticos, 131-132, 131f-132f, 335-336
 - da tuba uterina, 265
 - do baço, 150
 - do fígado, 205
 - do ovário, 262
 - do rim, 226
 - do tegumento, 335-336
 - do útero, 266f-267f, 267-268
 - dos linfonodos, 143, 145, 145f
 - pulmonares, 165-166
 - sistema imunológico, 141-142
- Vasos sanguíneos, 114-115, 115f, 117-129. ver Veia(s); tipos específicos, p.ex., Artéria(s)
 - da macrovasculatura, 117
 - do sistema cardiovascular, 117-129
 - veias, 126-128, 128f
 - vênulas, 125, 127f
- Veia(s), 118, 126-128, 128f
 - grandes, 127-128, 128f
 - hepáticas, 205
 - médias, 126-127
 - pequenas, 126
 - pulmonares, 166
 - sublobulares, 205
- Ventrículo, 210, 210f
- Vênula(s), 125, 127f
 - coletoras, 125, 127f
 - endoteliais altas, 125, 135
 - muscular, 125, 127f
 - pericíticas, 125, 127f
 - portais interlobulares, 202f, 204
 - pós-capilares, 125, 127f
- Vesícula(s)
 - biliar, 206, 206f
 - da matriz, 50
 - secretórias, 93
 - sinápticas, 93
- Vestíbulo(s), 269-270
 - bulbosos, 270
- Via(s)
 - aéreas, de condução intrapulmonar, 161-162, 161f-162f
 - paracelular, 228
 - transcelular, 227
 - urinárias, 229-232, 230f-231f
- Vilosidades
 - aracnoides, 114, 114f
 - intestinais, 195, 196f, 198f
- Vimentina, 12
- Vulva, 270
- Zigoto(s), 260, 265, 279
- Zona(s)
 - arciforme, 311, 312f
 - basal do endotélio, 265
 - de cartilagem, 58, 59f
 - de hipertrofia, 54
 - de ossificação, 52f, 55, 56f
 - de proliferação, 54, 55f
 - de reabsorção, 52f, 55, 55f
 - de reserva, 54, 55f
 - de reversão, 56, 57f
 - de transição, 162
 - dendrítica, 96
 - escura, 137, 138f
 - fasciculada, 311, 312f
 - funcional, do endométrio, 272
 - glomerulosa, 311, 312f
 - intermediária, 311, 312f
 - marginal, do baço, 149, 149f-150f

pelúcida, 258, 258f

pseudo-H, 83

telodendrítica (terminal axonal), 96

Zônula

aderente, 15, 15f

oclusiva, 15, 15f

JO ANN EURELL | BRIAN L. FRAPPIER

HISTOLOGIA VETERINÁRIA

de Dellmann

6ª edição

Mantendo a proposta original do Dr. Dieter Dellmann, esta obra apresenta de maneira didática os fundamentos da histologia veterinária, incluindo a citologia e a anatomia microscópica, e completa mais de três décadas como referência consagrada em diversos países.

Já em sua 6ª edição, o livro traz as informações mais importantes acerca da estrutura e função das células, tecidos e órgãos de diversas espécies e inclui:

- Novas imagens microscópicas, ultrassonográficas e cintilográficas, além de diversas ilustrações ricas em detalhes, que visam aprimorar a assimilação do conteúdo apresentado.
- Lâminas coloridas de imagens histológicas.
- Lista de sugestões de leitura ao final de cada capítulo, estimulando o aprofundamento nos estudos.
- Capítulos divididos por regiões anatômicas, os quais permitem comparar aspectos importantes entre as espécies, propiciando ao leitor uma melhor compreensão de como elas se diferenciam em relação às principais estruturas.

Histologia Veterinária de Dellmann – 6ª edição constitui uma excelente fonte de consulta e aprendizado para estudantes e profissionais de medicina veterinária, além de ser uma referência indispensável nos consultórios de clínicos e laboratórios de pesquisadores.

